

**CORSO AGGIORNAMENTO  
ECM 2018**

**Tubercolosi e  
Micobatteriosi Atipiche:  
un impegno globale**



**Imbarcadero  
Castello Estense  
Ferrara  
31 maggio 2018**

**L' Infezione tubercolare  
latente (ITL) negli  
Operatori Sanitari**

**M. Libanore<sup>°</sup>, C. Carillo<sup>°°</sup>,  
P. De Paris<sup>°°°</sup>**

**<sup>°</sup>U.O.C. Malattie Infettive;**

**<sup>°°</sup>Sezione Microbiologia Clinica –  
LUP;**

**<sup>°°°</sup>Servizio Medicina del Lavoro;  
Azienda Ospedaliera – Universitaria  
Ferrara**

# Premessa

- **La tubercolosi costituisce la malattia infettiva a più elevata mortalità nel mondo;**
- **Il 90% dei casi si osserva nei Paesi sottosviluppati;**
- **Uno dei maggiori problemi di Sanità Pubblica;**
- **In Italia l'incidenza è di 7 casi x 100.000 abitanti;**
- **Informazioni sulle infezioni tubercolari latenti a rischio di sviluppare malattia conclamata sono frammentarie e limitate ad alcune aree geografiche;**

# Soggetti a rischio d'infezione tubercolare latente

- Bambini a stretto contatto con adulti ad alto rischio;
- **Operatori sanitari presso Ospedali, Strutture per pazienti cronici ;**
- Soggetti provenienti da Paesi ad elevata endemia (primi 5 anni dopo l'arrivo in Italia);
- Minoranze etniche e razziali;
- Soggetti a stretto contatto con forme di TBC attiva nota o sospettata;
- Detenuti, soggetti senza fissa dimora, soggetti a contatto stretto con questi ultimi;
- Indigenti e soggetti con difficoltà di accesso all'assistenza sanitaria

# Operatori Sanitari

- Per motivi professionali > rischio maggiore di infezione tubercolare latente (ITL) e malattia attiva rispetto alla popolazione generale;
  - 1)Esposto a sorgenti note, ma soprattutto **a fonti di contagio non note** ;
  - 2)Operatore sanitario come fonte di contagio per colleghi e per pazienti ;

# Infezione tubercolare latente in Operatori Sanitari

- Decreto legislativo
- Definizione
- Indicazioni alla valutazione
- Patogenesi
- Epidemiologia generale e locale
- Modalità di rilevazione
- Prevalenza/incidenza ITL
- Chemiopprofilassi

# 7 Febbraio 2013

Accordo tra il Governo , le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, ai sensi dell. Art. 4 D.L. 28.08.97, sulla **Prevenzione della Tubercolosi negli Operatori Sanitari e soggetti ad essi equiparati**

# Soggetti equiparati

- Studenti di Medicina;
- Specializzandi area medico – chirurgica;
- Tutti gli iscritti alle Lauree sanitarie : infermieri, tecnici di laboratorio, radiologia, biotecnologie ecc.;
- Operatori Socio Sanitari;

# D.Lgs 81/2008

- Il datore di lavoro ha l'obbligo di effettuare la valutazione del rischio, compresa quella relativa alla esposizione ad agenti biologici e di elaborare il documento di valutazione dei rischi.
- Individuazione degli operatori esposti al rischio > per adottare specifiche misure tecniche, organizzative e procedurali

# Valutazione del rischio tuberculare

- In occasione di modifiche dell'attività lavorativa significative ai fini di sicurezza e salute sul lavoro;
- In caso di riscontro di TBC in operatore sanitario, anche non di origine lavorativa;
- La valutazione del rischio va effettuata almeno ogni tre anni;

# **Valutazione del rischio tubercolare 3 Livelli**

- **Presidio Ospedaliero o  
Struttura Socio-Sanitaria ;**
- **Unità Operativa  
Complessa;**
- **Servizio o Ambulatorio;**

# Infezione tubercolare latente in Operatori Sanitari

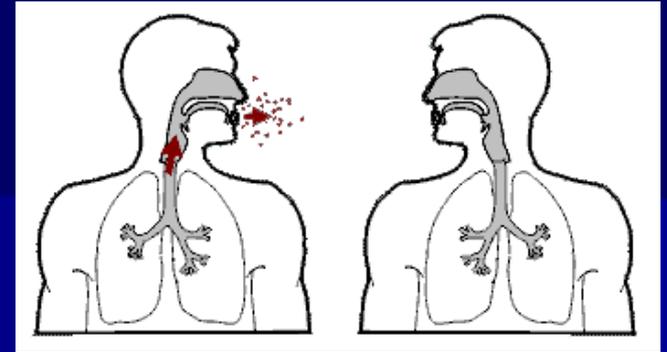
- Decreto legislativo
- **Definizione**
- Indicazioni alla valutazione
- Patogenesi
- Epidemiologia generale e locale
- Modalità di rilevazione
- Prevalenza/incidenza ITL
- Chemioprolifassi

# TBC latente

Condizione nella quale mycobacterium tuberculosis si è insediato nell'organismo:

- senza sintomi clinici;
- senza anomalie all' Rx torace compatibili con TBC attiva;
- con reperti batteriologici negativi;
- dimostrazione di una **risposta immunitaria ad antigeni micobatterici : TST e IGRA**

# *M. Tuberculosis* Patogenesi



**Esposizione** al *M. tuberculosis* → Assenza di infezione (5%)

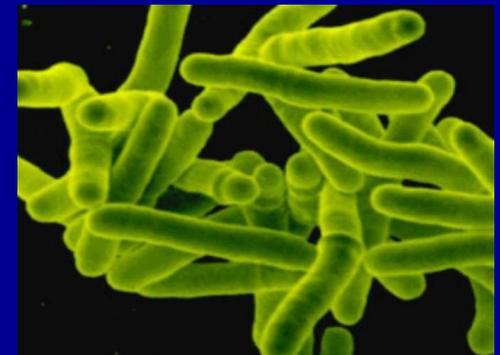
↓  
**Infezione** (95%)

→ **TBC attiva**  
(5%)  
(entro 2 anni)

↓  
**TBC latente** (95%)

→ **Riattivazione** (5%)

↓  
Nessuna riattivazione (90%)



# Importanza della diagnosi di LTBI



**Soggetti con LTBI non sono infettivi  
ma costituiscono una riserva di  
possibili futuri casi di TB attiva**

**Il trattamento di questi soggetti  
diminuisce di molto il rischio di  
progressione verso l'infezione  
attiva**

**Il rischio di *progressione* è  
maggiore subito dopo l'infezione**  
*Importante la diagnosi ed il tempestivo  
trattamento delle infezioni recenti*

**L'immunocompromissione è uno dei maggiori fattori di rischio di *progressione***  
*Importante lo screening dei soggetti immunocompromessi o a rischio di immunosoppressione*

# IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI DI LTBI

- Soggetti con LTBI non sono infettivi ma costituiscono **una riserva di possibili futuri casi di TB attiva.**

*Il trattamento di questi soggetti diminuisce di molto il rischio di progressione verso l'infezione attiva.*

- **Il rischio di progressione è maggiore subito dopo l'infezione.**

*Importante la diagnosi ed il tempestivo trattamento delle infezioni recenti.*

- L'immunocompromissione è uno dei maggiori fattori di rischio di progressione.

*Importante lo screening dei soggetti immunocompromessi od a rischio di immunosoppressione.*

# Rischio di ITL

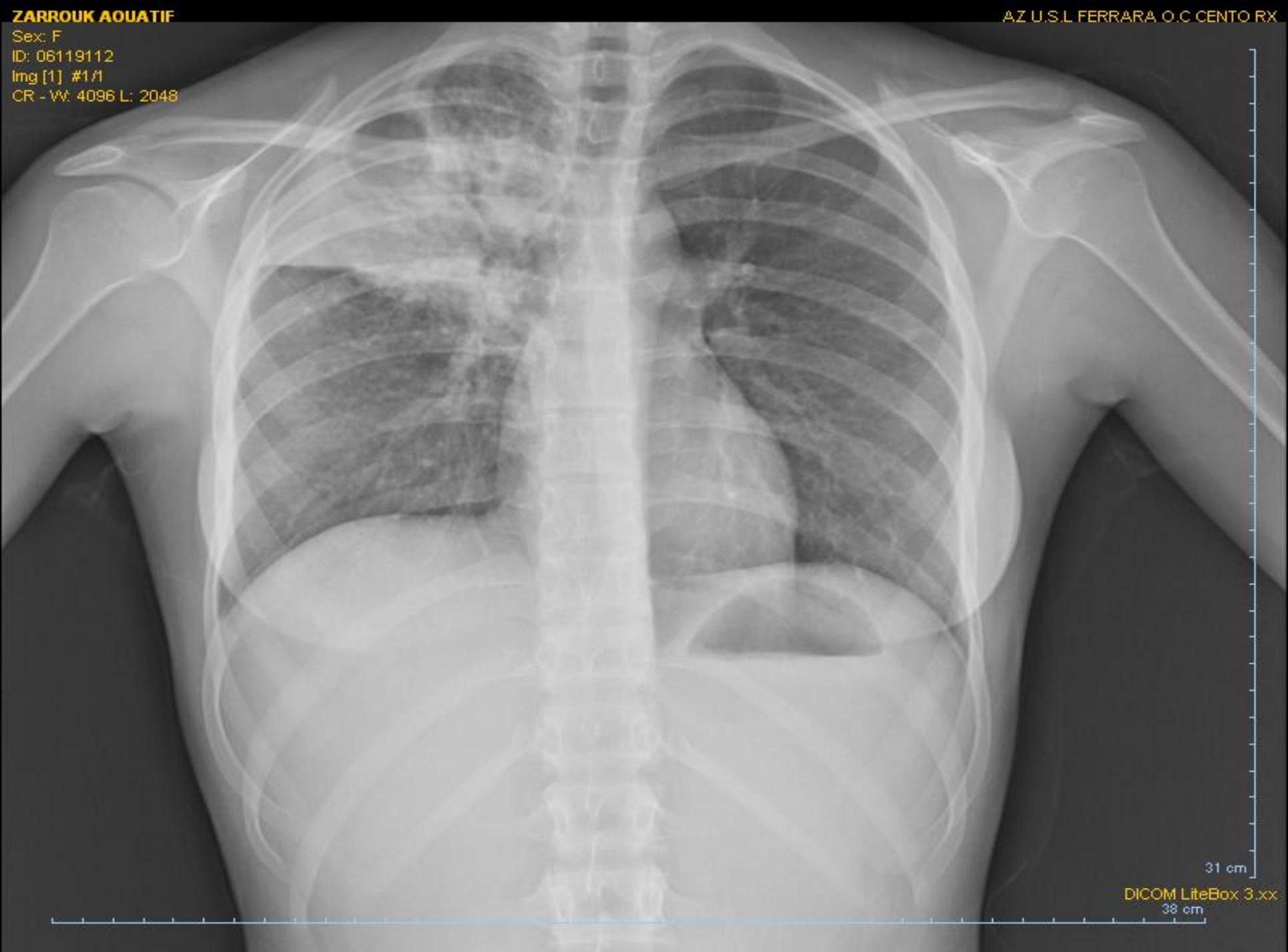
- Contagiosità del paziente;
- Mansioni comportanti contatto stretto o regolare con il paziente;
- Durata complessiva dell' esposizione alla fonte di contagio;
- Condizioni ambientali sfavorevoli;
- Assistenza al paziente prestata senza i DPI per la protezione respiratoria (FFP2);

# **Mycobacterium tuberculosis**

- **Trasmissione aerea;**
  - **Rimane sospeso e viene trasportato dalle correnti anche a notevole distanza dal punto di emissione, rimanendo vitale a lungo nello ambiente**



Sex: F  
ID: 06119112  
img [1] #1/1  
CR - W: 4096 L: 2048



31 cm

DICOM LiteBox 3.xx  
38 cm



# Attività assistenziali e diagnostiche a maggior rischio tubercolare

- Tutte le procedure che inducono tosse o aerosol, in particolare endoscopia vie respiratorie;
- Manovre di rianimazione cardiorespiratoria ed intubazione;
- Aspirazione endotracheale ed induzione dell' espettorato;
- Irrigazione di ascessi tubercolari aperti o altre lesioni TBC aperte;
- Interventi chirurgici su organi sede di malattia TBC;
- Esami istopatologici e autoptici ;
- Esami microbiologici a rischio ;
- Attività di fisioterapia respiratoria;
- Operatori sanitari che hanno operato a stretto contatto con TBC contagiosa, senza DPI, per un periodo superiore alle 8 ore ;
- Operatori sanitari esposti a casi ad elevata contagiosità in condizioni ambientali critiche (es. mancanza di adeguati ricambi d'aria) a rischio anche se esposti per un periodo inferiore alle 8 ore;

## **Soggetti a rischio di progressione da infezione tubercolare latente a tubercolosi attiva**

- Bambini di età inferiore a 4 anni;
- Persone con infezione da HIV ;
- **Pazienti con infezione tubercolare latente contratta negli ultimi 2 anni;**
- Tossicodipendenti, etilisti;
- **Forti fumatori con BPCO ;**
- Soggetti con storia di TBC non trattata o inadeguatamente trattata;
- Soggetti con lesioni fibronodulari apicali mai trattate;

## Soggetti a rischio di progressione da infezione tubercolare latente a tubercolosi attiva

- Pazienti con patologie croniche che richiedono la somministrazione cronica di immunosoppressori ( corticosteroidi, anti – TNF , antitumorali ecc. );
- Individui di peso < 10% del peso ideale;
- Pazienti con insufficienza renale cronica;
- **Pazienti con diabete mellito;**
- Pazienti con gastrectomia o by – pass intestinale;
- Pazienti con neoplasie maligne;
- Soggetti con silicosi

# Individui a rischio di riattivazione tubercolare ( grado di rischio)

ELEVATO	MODERATO	BASSO
<ul style="list-style-type: none"><li>• Infezione da HIV</li><li>• Trapiantati</li><li>• Neoplasie testa-collo</li><li>• Chemioterapia</li><li>• Leucemia, linfoma</li><li>• Silicosi</li><li>• Dializzati</li><li>• Terapia con TNF-alfa</li><li>• Esiti radiologici fibro-nodulari apicali</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabete mellito</li><li>• Terapia steroidea (&gt;15mg/die per più di un mese)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Calo ponderale (&gt;85% peso ideale)</li><li>• Fumo di sigaretta</li></ul>

# Strategie per il controllo della TBC

- La vaccinazione anti-tubercolare;
- L'identificazione, l'isolamento e la cura dei casi di malattia attiva;
- La diagnosi e il trattamento dei pazienti con Infezione Tubercolare Latente (LTBI);

# Infezione tubercolare latente in Operatori Sanitari

- Decreto legislativo
- Definizione
- Indicazioni alla valutazione
- Patogenesi
- **Epidemiologia generale e locale**
- Modalità di rilevazione
- Prevalenza/incidenza ITL
- Chemiopprofilassi

# GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT

# 2017



World Health  
Organization

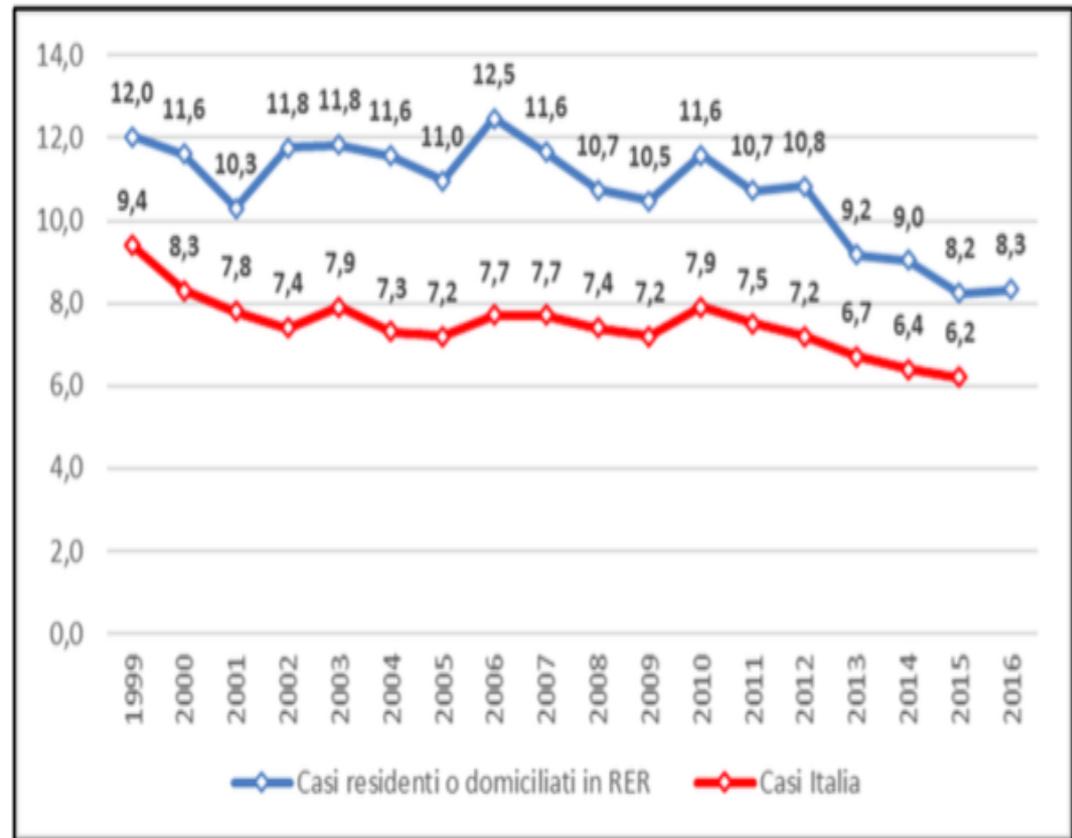
# Epidemiologia

L'incidenza in Emilia Romagna della TBC è di 8,3 casi ogni 100.000 abitanti

**Incidenza Italia è di 6,2 casi x 100.000**

abitanti  
In calo rispetto agli anni precedenti

**Casi di tubercolosi segnalati in Emilia-Romagna e Italia**  
**Anni 1999-2016**  
*(Casi per 100.000 abitanti)*





## **OSPEDALIZZAZIONE PER TUBERCOLOSI IN EMILIA ORIENTALE NEGLI ANNI 2003 – 2013 : STUDIO EPIDEMIOLOGICO**

Libanore M, Guerzoni F, Biccocchi R, Rossi MR, Antonioli PM, Mantovani R, Lodi M, Cova M

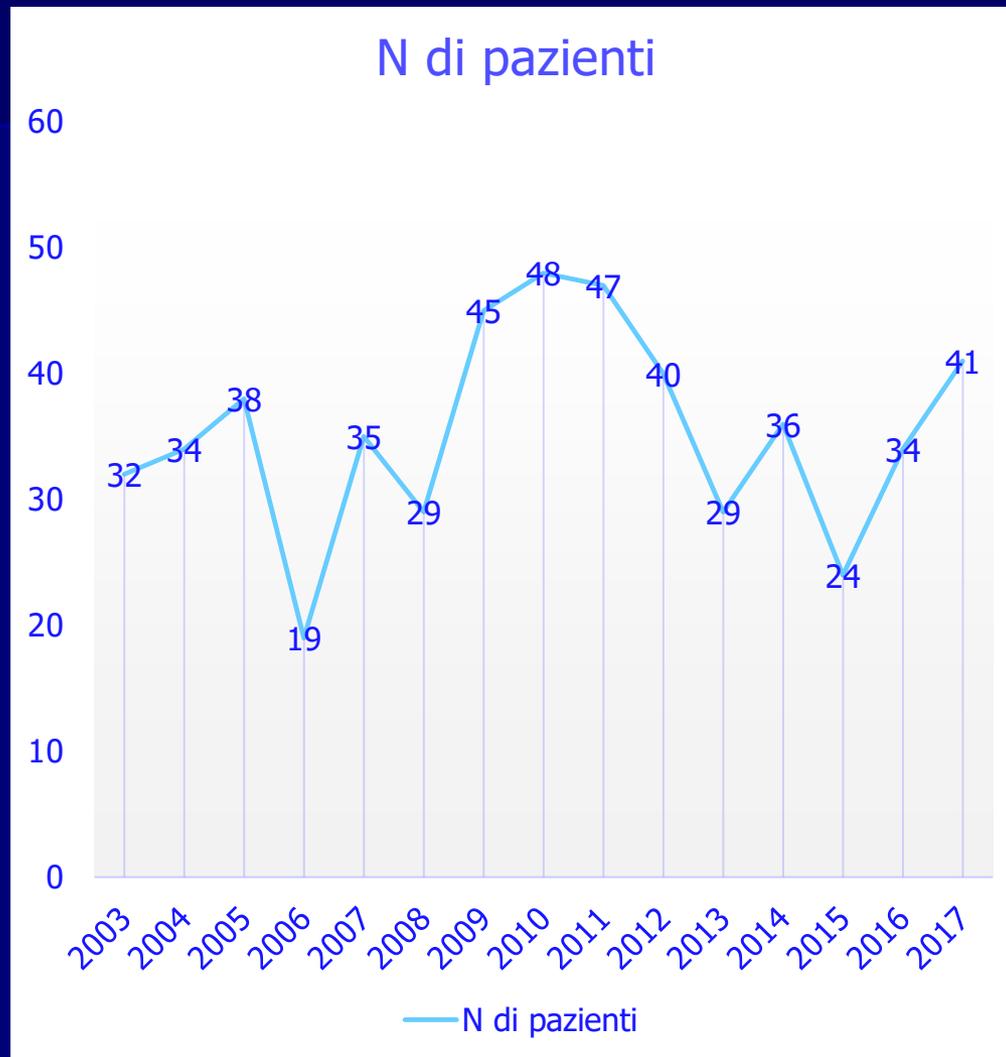
Commissione interaziendale per la sorveglianza e il controllo della Tuberculosis. AOU e AUSL Ferrara

In Provincia di  
Ferrara

**A Ferrara  
accedono in  
ospedale in  
media 35  
pazienti all'anno**

**Significa più di  
1 paziente  
ogni 2  
settimane**

**Giorni di  
degenza media  
18,14**

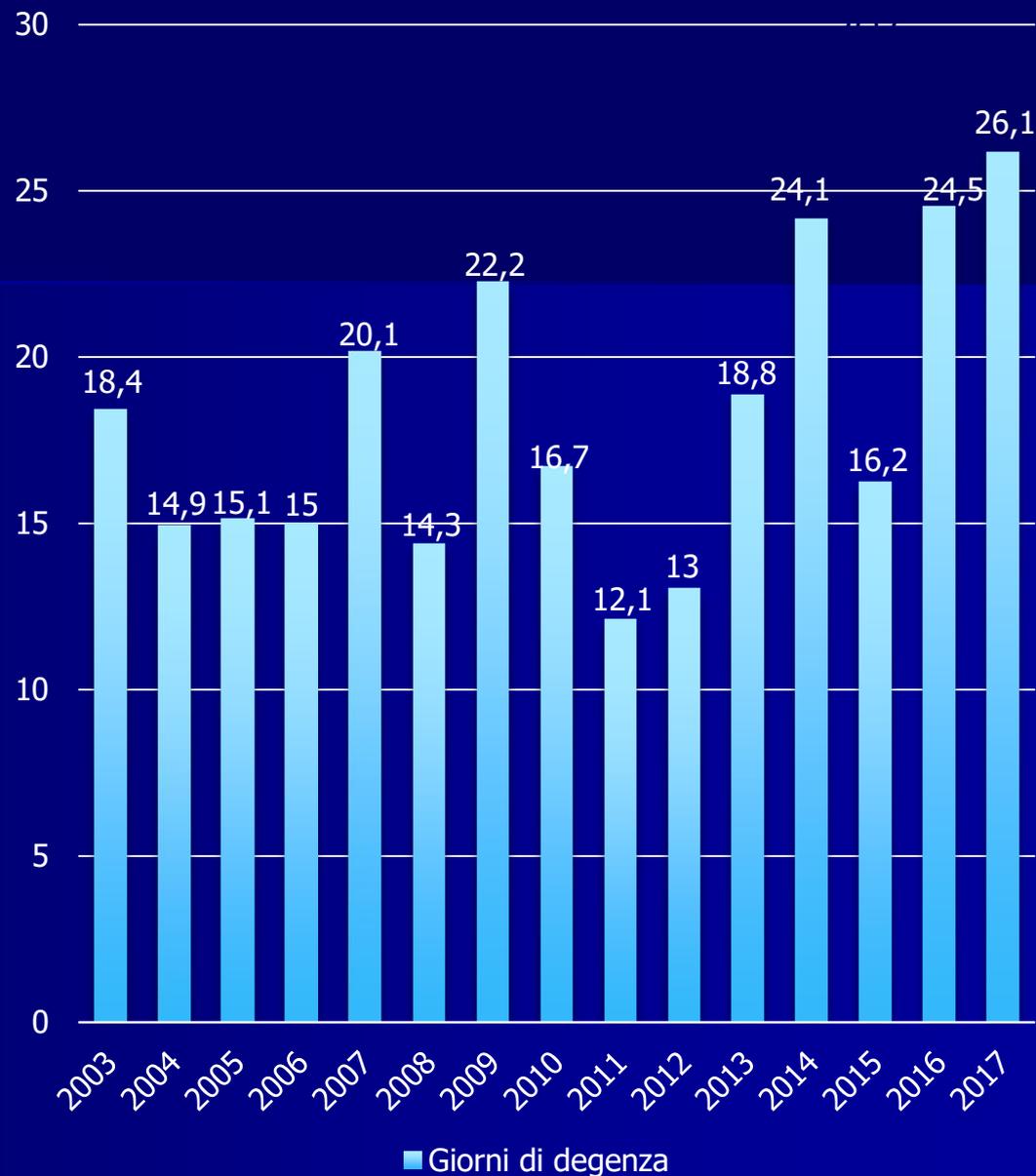


## Forme bacillifere in 142 casi di TBC U.O.C. Malattie Infettive A.O.U. Ferrara (Periodo 2000-2008)

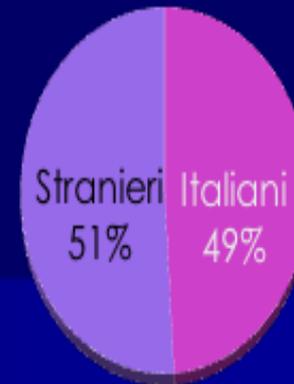
Anni/ Forme	2000-03	%	2004-08	%
Polmonari	41	75,9	68	77,3
Bacillifere	21	(51,2)	40	(59,9)
Extrapolmo nari	13	24,1	20	22,7
Totali	54	100	88	100

## Media dei giorni di degenza per anno a Ferrara

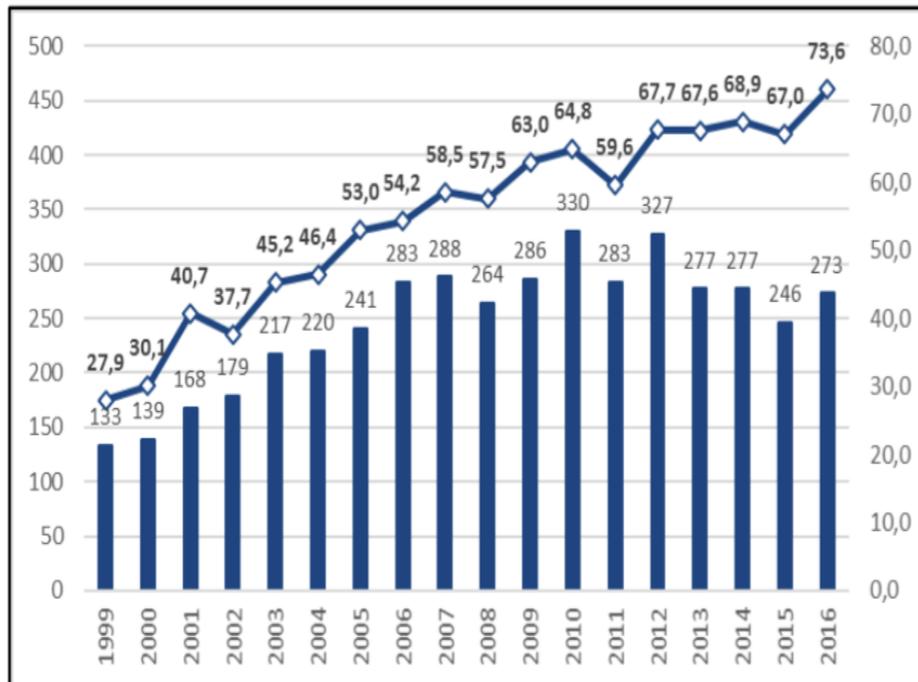
Nel 2017 la media dei  
giorni di degenza è  
più di 25 giorni



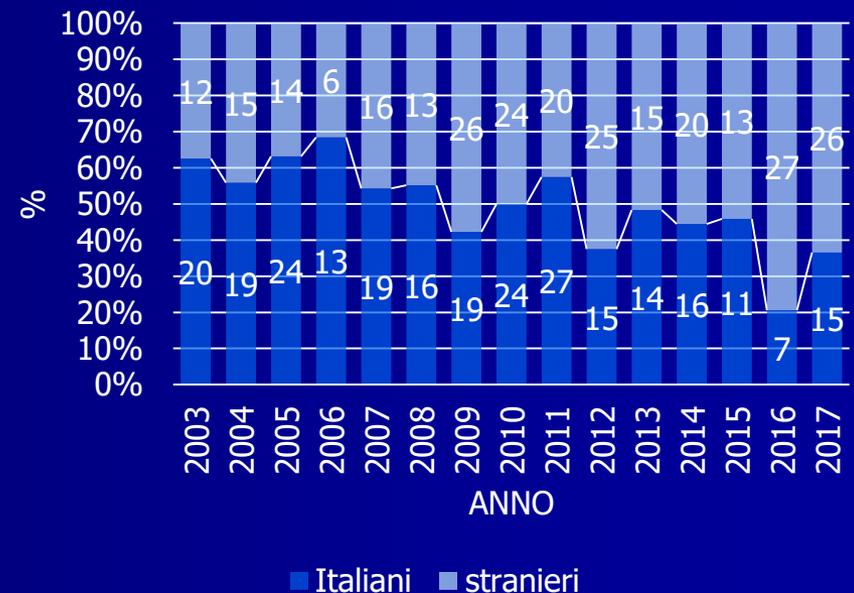
# Quanti italiani e quanti stranieri?



**Andamento dei casi di tubercolosi in persone nate all'estero**  
**Emilia-Romagna 1999-2016**  
*(Valori assoluti e percentuali)*



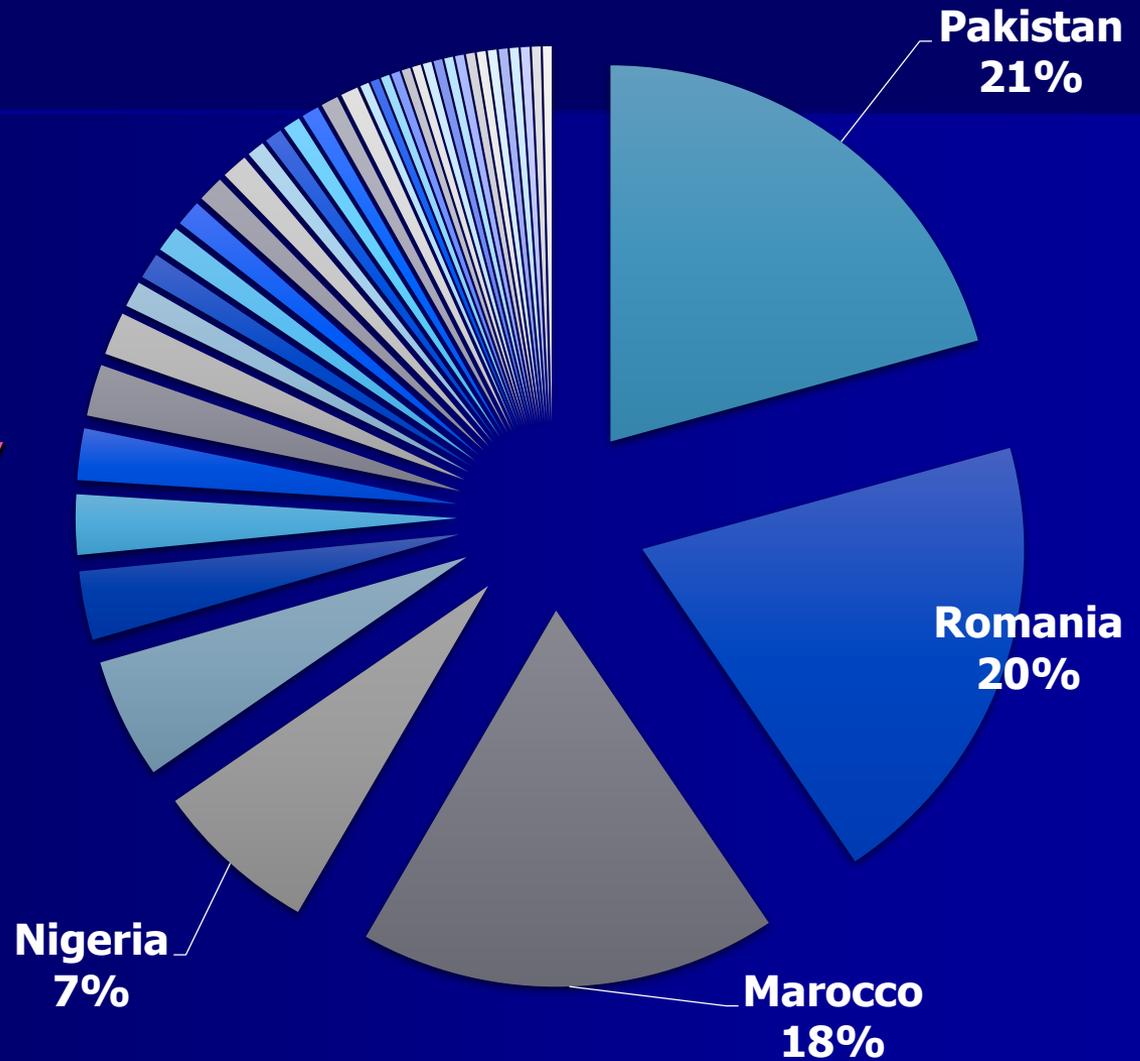
## PAZIENTI ITALIANI E STRANIERI (2003-2017)



## Paesi di provenienza

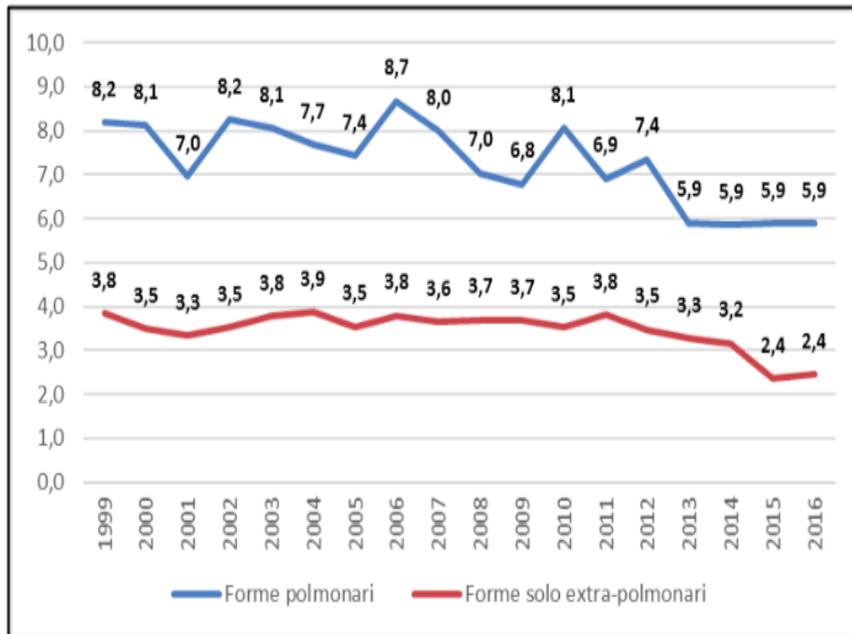
Quali sono le  
nazionalità più  
riscontrate a  
Ferrara?

Pakistan, Romania,  
Marocco, Nigeria e  
Ucraina i paesi di  
origine più comuni

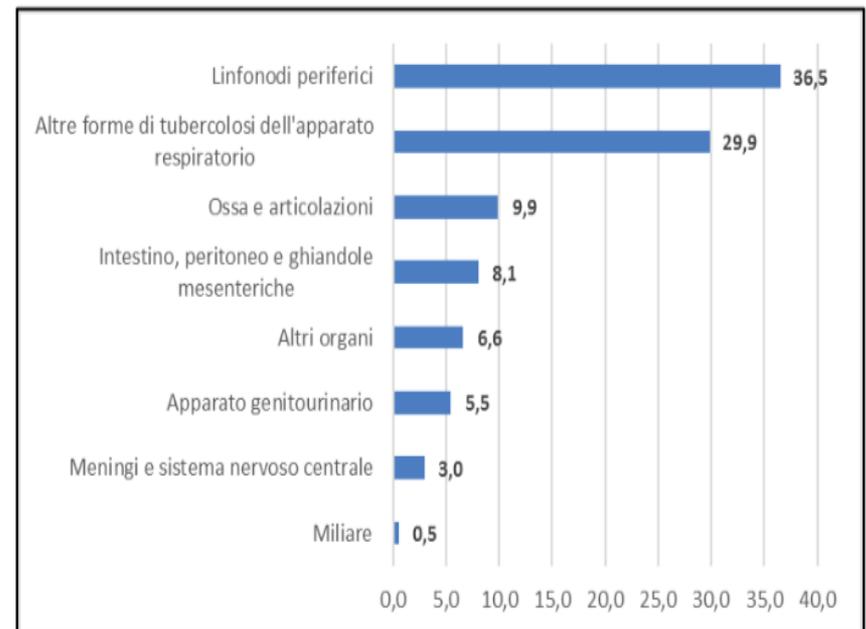


# Forme polmonari ed extra-polmonari

Andamento dei casi di tubercolosi per sede anatomica  
Emilia-Romagna 1999-2016  
(Casi per 100.000 abitanti)

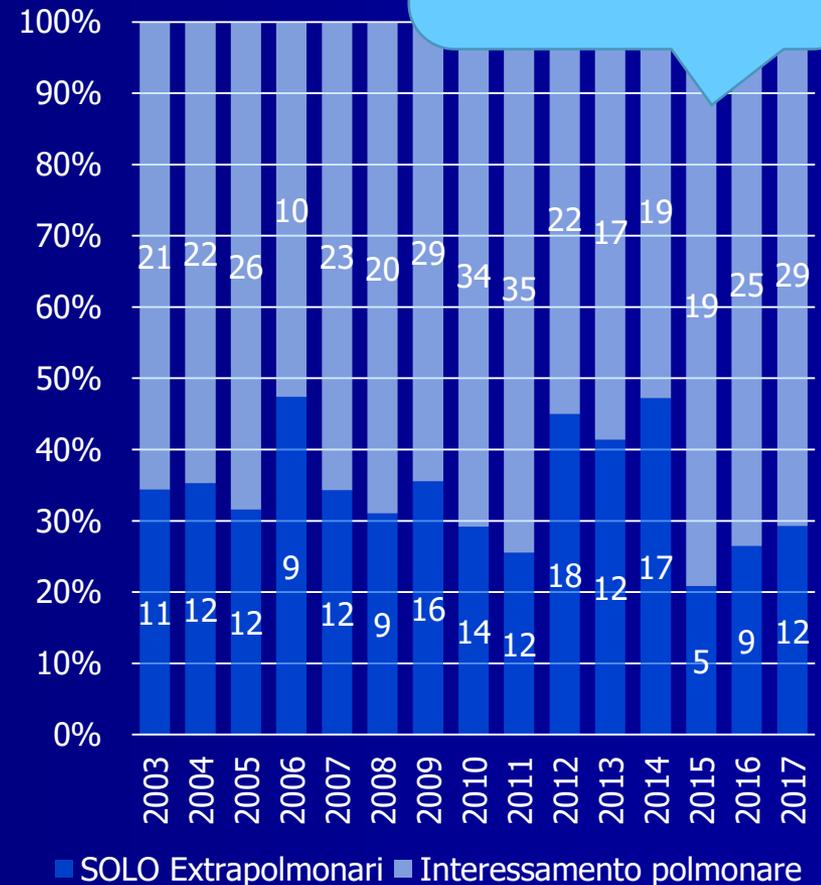
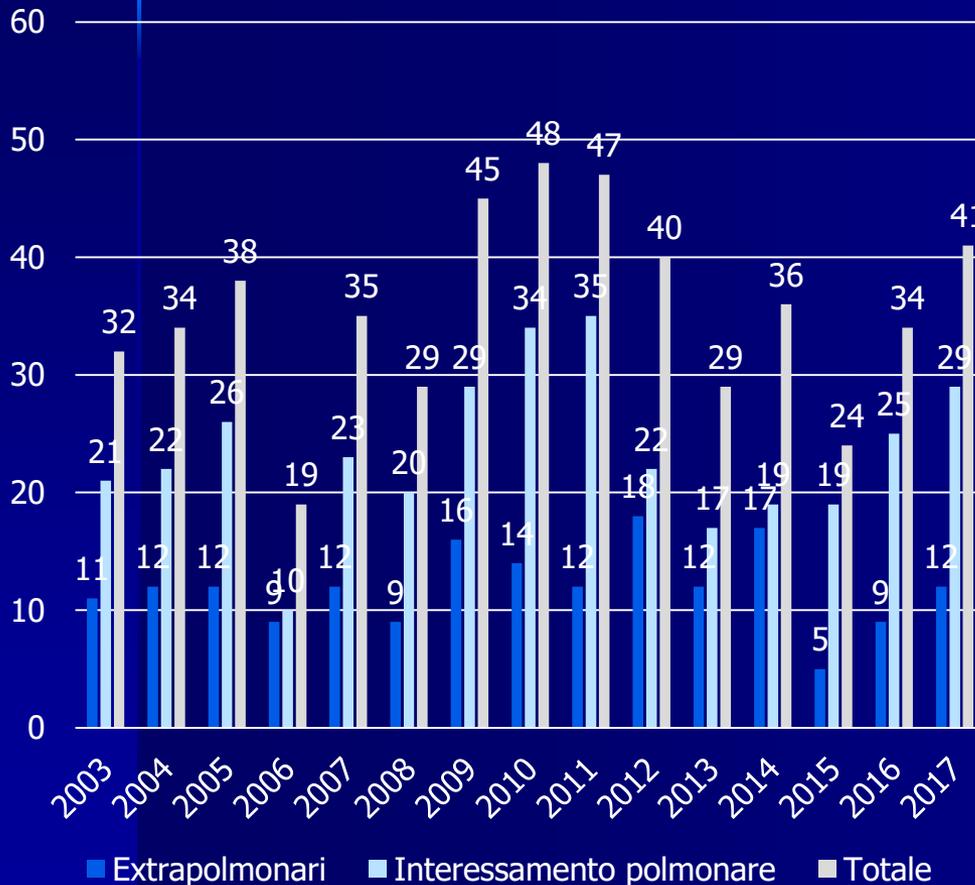


Distribuzione delle sedi anatomiche per le forme a interessamento extrapolmonare. Emilia-Romagna 2013-2016  
(Valori percentuali)



# Provincia di Ferrara: forme polmonari ed extra-polmonari

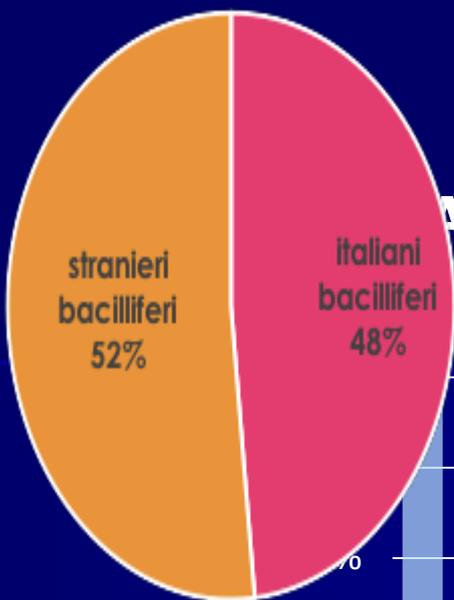
Polmonare 66%  
Extra-polmonare 33%



## Forme bacillifere in 142 casi di TBC U.O.C. Malattie Infettive A.O.U. Ferrara (Periodo 2000-2009)

Anni/ Forme	2000-04	%	2005-09	%
Polmonari	41	75,9	68	77,3
Bacillifere	21	(51,2)	40	(59,9)
Extrapolmo nari	13	24,1	20	22,7
Totali	54	100	88	100

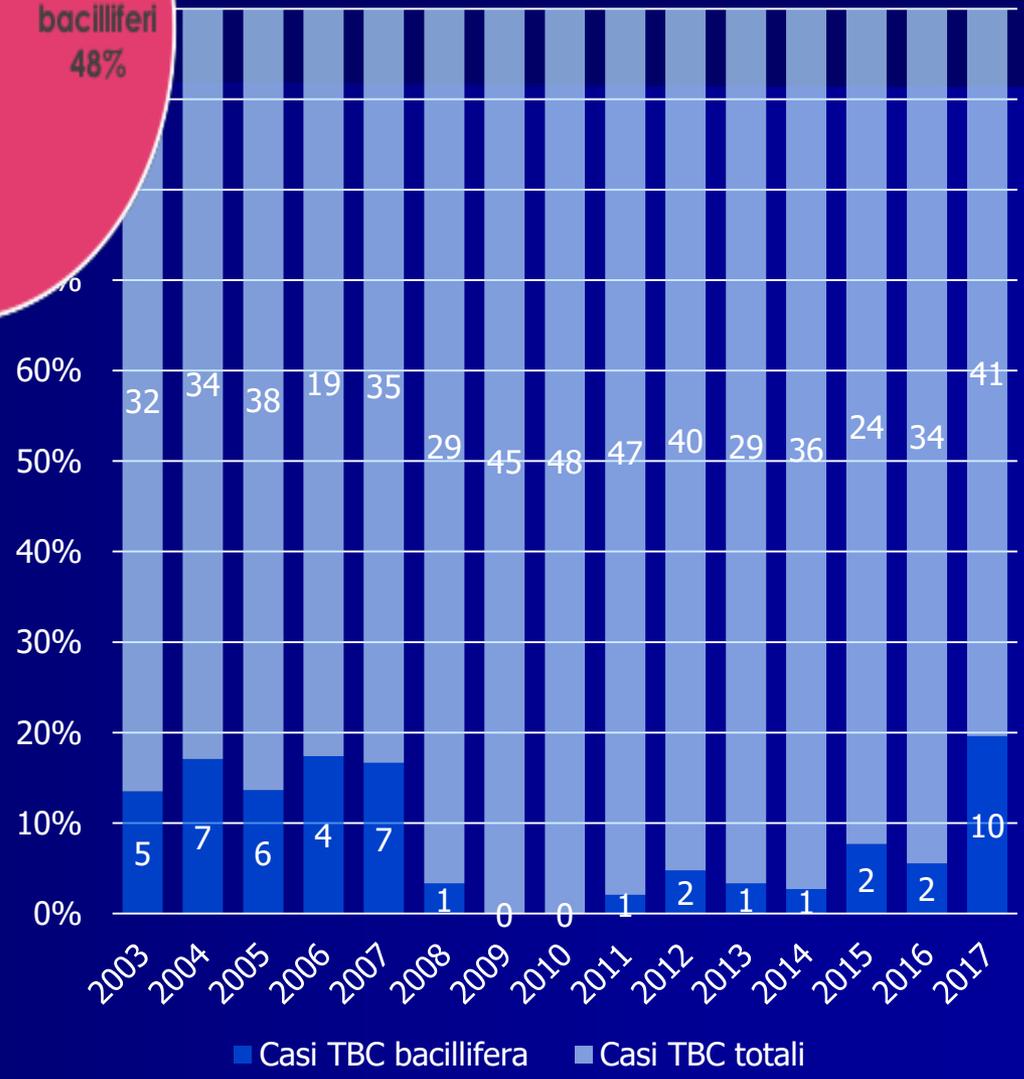
## Forme bacillifere di TBC



## CASI DI TBC BACILLIFERA

**Nel 2017 il 34,5% delle forme polmonari era bacillifera**

1 paziente bacillifero infetta in media 15 persone in 1 anno



■ Casi TBC bacillifera ■ Casi TBC totali

# Infezione tubercolare latente in Operatori Sanitari

- Decreto legislativo
- Definizione
- Indicazioni alla valutazione
- Patogenesi
- Epidemiologia generale e locale
- **Modalità di rilevazione**
- Prevalenza/incidenza ITL
- Chemiopprofilassi

# Cosa fare in caso di screening per infezione tubercolare latente

## AMCLI 2011

Si deve innanzitutto verificare se il paziente è

1. BCG vaccinato

2. Contatto recente o screening per LTBI per altri motivi

\*\*\*\*\*

■ Nel caso di assenza di vaccinazione con BCG: chiedere il **TST**

### Se TST è positivo

- a) Fare una radiografia del torace. Se RX indica lesioni di malattia attiva, ricoverare il paziente ed eseguire tutti gli accertamenti necessari (ricerca micobatteri, esami ematici e strumentali). Il paziente ha una TB attiva
- b) Se RX indica che non ci sono lesioni di malattia attiva, invitare il paziente a considerare la profilassi. Il paziente ha un'infezione tubercolare latente

### Se TST è negativo

Considerare il motivo per cui ha eseguito il test

- a) Per esposizione a caso indice (contatto recente): ripetere il test dopo 8-12 settimane dall'ultimo contatto con il caso indice. Se c'è conversione, eseguire la procedura come sopra
- b) Per screening: considerarlo come definitivamente negativo

■ Nel caso di vaccinazione con BCG: chiedere test **IGRA**

### –SE test IGRA è positivo

- a) Fare una radiografia del torace. Se RX indica lesioni di malattia attiva, ricoverare il paziente e fare gli accertamenti necessari (ricerca micobatteri, esami ematici e strumentali). Il paziente ha una TB attiva.
- b) Se RX indica che non ci sono lesioni di malattia attiva, invitare il paziente a considerare la profilassi. Il paziente ha un'infezione tubercolare latente

### –Se test IGRA è negativo

Considerare il motivo per cui ha eseguito il test:

- a) Per esposizione a caso indice (contatto recente): ripetere il test dopo 8-12 settimane dall'ultimo contatto con il caso indice
- b) Per screening: considerarlo come definitivamente negativo

# Mantoux

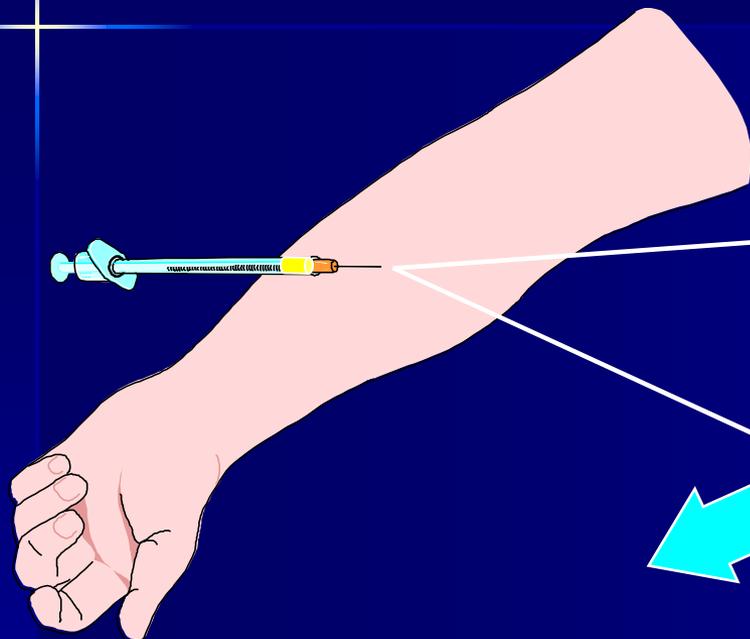
Basso costo

Non richiede l'intervento del laboratorio

L'infezione tubercolare stimola la risposta della cellule T

Le cellule-T attivate secernono citochine

- o IFN- $\gamma$
- o TNF
- o IL8

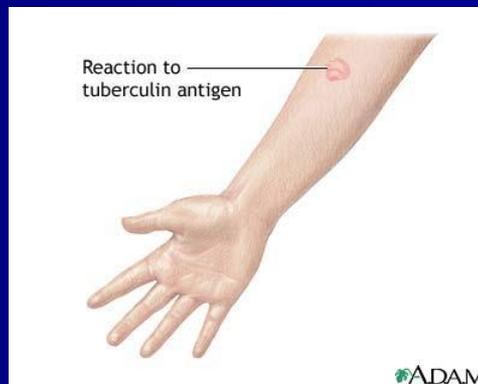


Linfocita T

Cellula presentante l'Ag

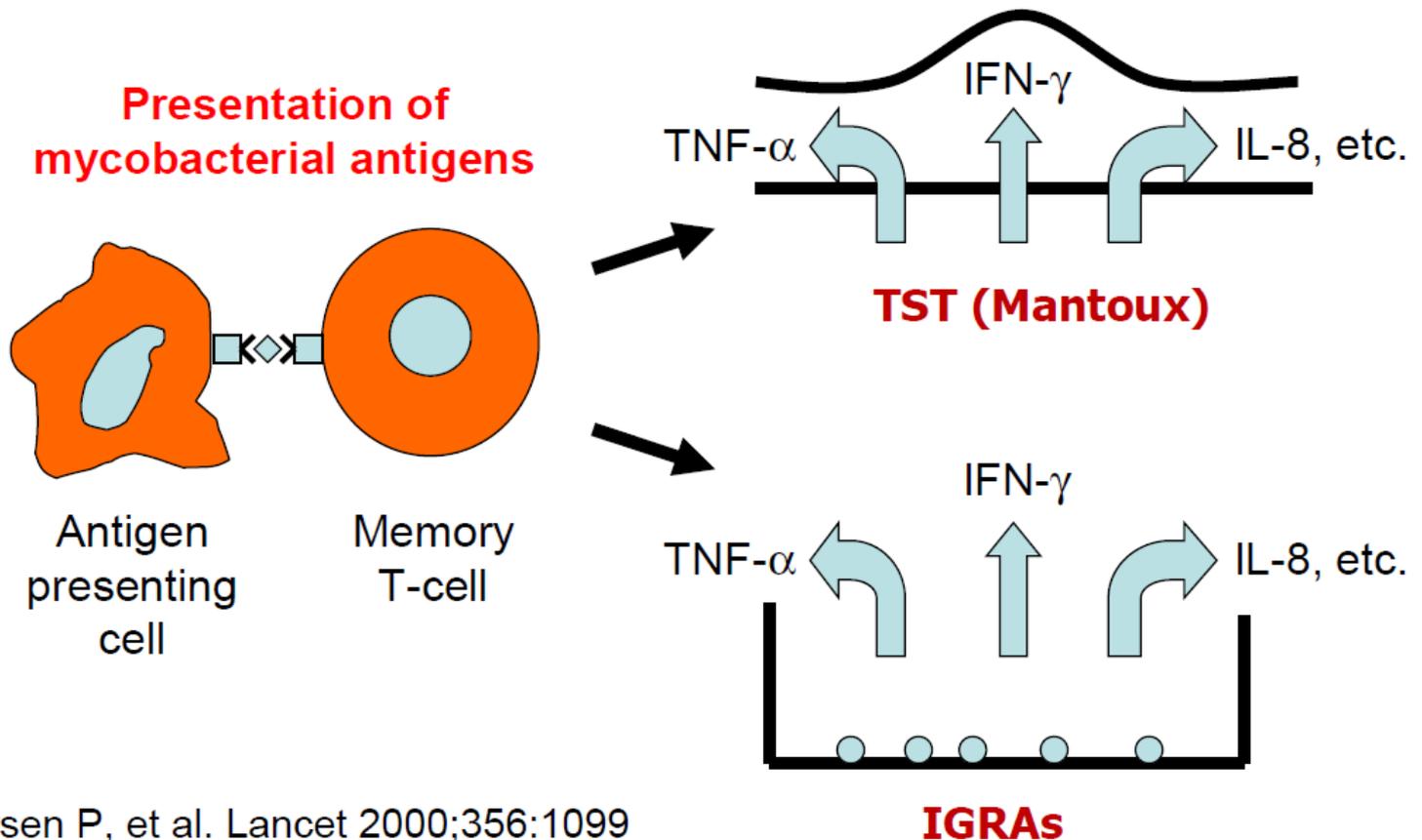
Rilascio di IFN- $\gamma$ , TNF e IL8

richiamo e attivazione cellulare



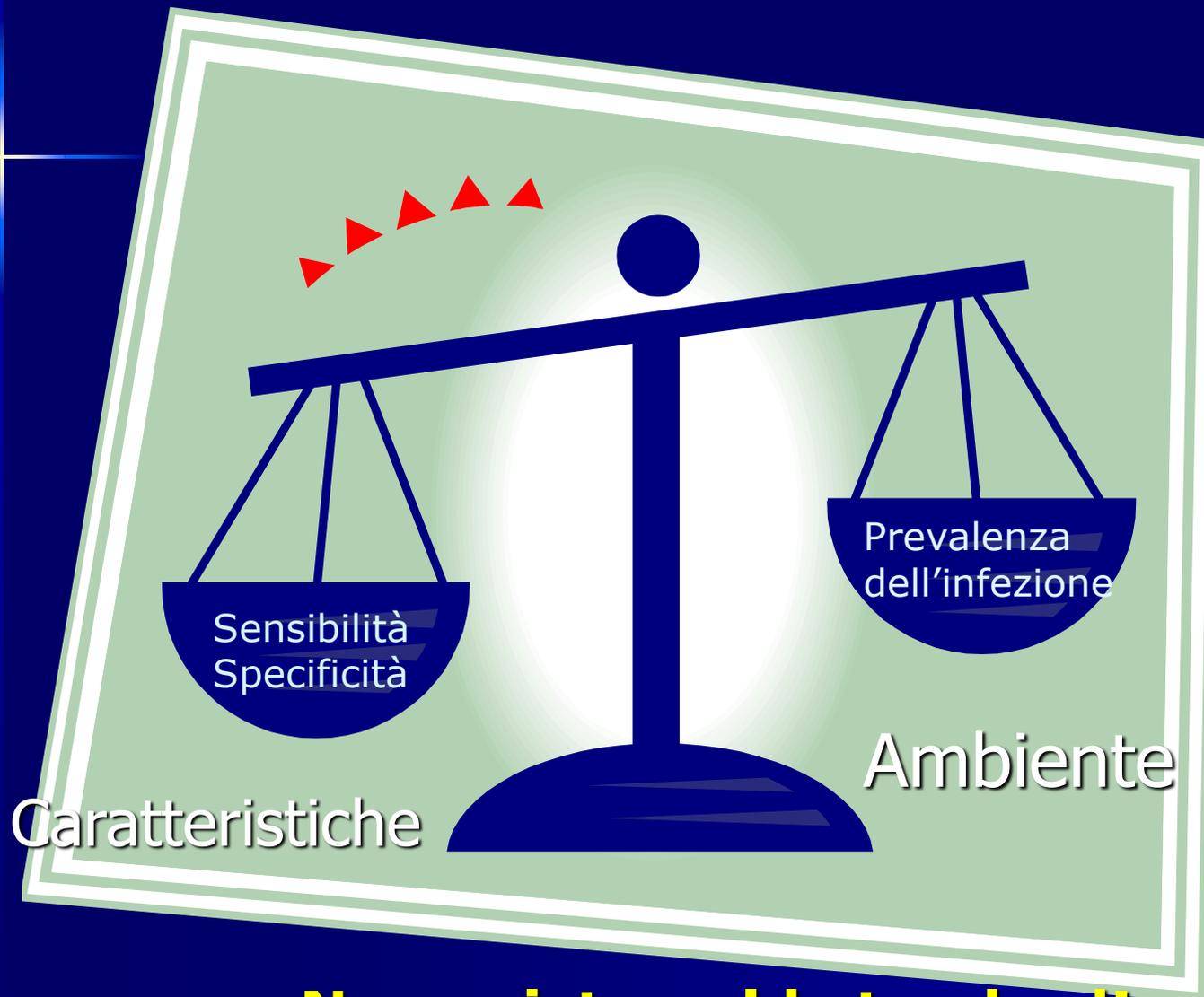
indurimento e arrossamento nel punto dell'iniezione  
ipersensibilità ritardata tipo IV=PRECEDENTE CONTATTO CON M.tuberculosis

# *In Vivo* and *In Vitro* Diagnostic Tests



Andersen P, et al. Lancet 2000;356:1099

# IGRAs - Performance diagnostica



**Non esiste gold standard!**

## IGRAs e capacità di prevedere lo sviluppo di malattia tubercolare attiva

- Numerosi studi longitudinali hanno dimostrato che **l'incidenza di malattia attiva nei soggetti IGRA positivi è bassa (<5%),** similmente a quanto osservato negli individui TST positivi

# TEST *IN VITRO*: IGRA (Interferon Gamma Release Assay)

- Test "*in vitro*" basati sul rilevamento di IFN- $\gamma$  prodotto da cellule T specifiche stimulate da antigeni di *M. tuberculosis*;
- I due test immunologici attualmente disponibili in commercio, sono il QuantiFERON-TB Gold (QFT-TB), e il T-SPOT.TB (TS.TB), approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel maggio 2005;
- Entrambi i test sono approvati come test indiretti per la diagnosi di infezione latente da *M. tuberculosis* se applicati congiuntamente ad una valutazione del rischio, ad indagini radiologiche e ad altre valutazioni mediche e diagnostiche.



**MMWR**<sup>TM</sup>

**Morbidity and Mortality Weekly Report**

[www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr)

Recommendations and Reports

25 Giugno 2010 / Vol. 59 / No. RR-5

**Aggiornamento delle Linee Guida sull'utilizzo degli  
Interferon Gamma Release Assays per la diagnosi di infezione  
da *Mycobacterium tuberculosis* - Stati Uniti d'America, 2010**

# Test IGRAs - Linee guida di utilizzo

## LINEE GUIDA: USA (CDC 2010)

I test IGRA possono essere usati **in alternativa** (ma non in aggiunta) al TST in tutte le situazioni in cui tale test è indicato come ad es:

- indagine nei contatti di TB attiva
- screening operatori sanitari



Situazioni in cui i test IGRA vanno preferiti al TST

- vaccinati o trattati con BCG
- individui poco propensi a ritornare per la lettura del TST

## LINEE GUIDA: CANADA (The Canadian Tuberculosis Committee 2010)



### Indicazioni utilizzo IGRAs:

- **Test di conferma** in individui TST positivi con bassa probabilità di recente infezione tubercolare
- Test di conferma in individui TST negativi ad elevato rischio di progressione a TB attiva
- Test di conferma in individui immunocompromessi con TST negativo
- Nei bambini come test diagnostico supplementare in aggiunta al TST, alle indagini microbiologiche e agli altri accertamenti del caso

## LINEE GUIDA EUROPEE

ECDC 2011



- I test IGRA non devono essere utilizzati per la diagnosi di TB attiva e un test IGRA negativo non esclude la diagnosi di TB attiva
- I test IGRA **possono essere utilizzati** nella diagnosi di LTBI come parte della valutazione per identificare i soggetti da sottoporre a trattamento profilattico (es. immunocompromessi, bambini, contatti hiusi, recenti esposizioni)

## LINEE GUIDA EUROPEE

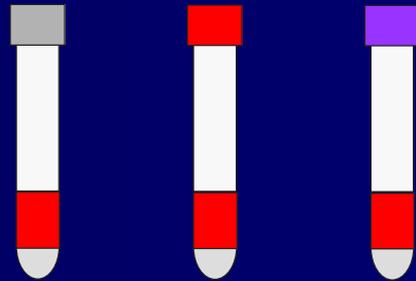
ECDC 2011



- Nei Paesi ad elevata incidenza di TB i test IGRA non trovano indicazione per l'elevato numero di soggetti con LTBI → i programmi di prevenzione si devono basare sull'identificazione e trattamento dei casi di TB attiva
- Nei Paesi a bassa incidenza di TB i test IGRA possono essere utilizzati nei programmi di screening dei contatti **come conferma** nei soggetti TST positivi
- Negli individui **immunocompromessi** viene consigliato l'uso combinato di TST ed IGRA

# Metodo ELISA *in-tube* *QuantiFERON<sup>®</sup>-TB-GOLD*

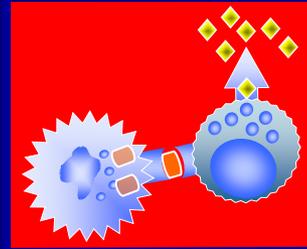
Raccolta del sangue in provette eparinate



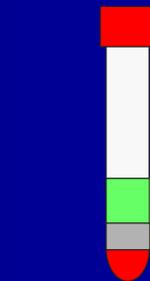
NULLO

ESAT6 +  
CFP10+  
TB7.7

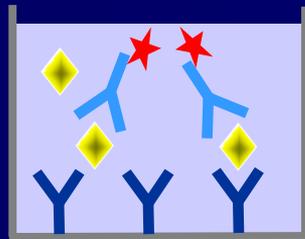
mitogeno



Incubazione per 16-24h a 37°C

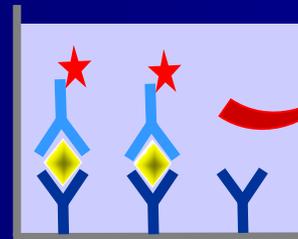


centrifugazione

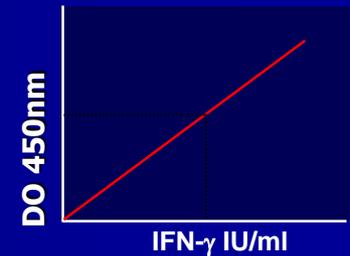


Recupero del plasma e  
dosaggio dell'IFN- $\gamma$   
(*'sandwich'* ELISA,  
incubazione 120 min)

COLORE



Lavaggio, aggiunta  
di substrato e lettura



# Diagnosi di infezione latente

## Test basati su IFN- $\gamma$

- test *in vitro* che misurano l'IFN- $\gamma$  rilasciato dai linfociti T in risposta ad antigeni tubercolari
- per la stimolazione vengono utilizzati gli antigeni ESAT-6 e CFP-10, specifici per MTB ed assenti nel BCG

### *QuantiferON-TB Gold<sup>®</sup>:*

misura la quantità di IFN- $\gamma$  prodotto, tecnica Elisa

### *T-SPOT.TB<sup>®</sup>:*

misura il numero di linfociti T che producono IFN- $\gamma$ , tecnica Elispot

# IGRA (Interferon Gamma Releasing Assay): misura la produzione di interferone- gamma da parte dei linfociti T stimolati **in vitro**

## Test (IFN- $\gamma$ )

- ❑ Le cellule-T effettrici di individui sensibilizzati con antigeni specifici producono IFN- $\gamma$  quando vengono nuovamente in contatto con gli stessi antigeni entro poche ore dalla stimolazione
- ❑ Le cellule-T memoria devono prima proliferare trasformandosi in cellule effettrici, non sono quindi in grado di produrre IFN- $\gamma$  prima di 24h
- ❑ L'IFN- $\gamma$  non è normalmente presente in circolo, è stabile e misurabile
- ❑ Si presume che un'elevata produzione di IFN- $\gamma$  possa essere indicativa di infezione tubercolare

# Antigeni specifici

- ESAT6
- CFP10
- Presenti in tutti gli organismi del *MTB* complex
- ASSENTI nel BCG (RD1)
- ASSENTI nella maggior parte dei micobatteri non-tubercolari

# Specificità di ESAT-6, CFP-10

	Antigeni		NTM	Antigeni	
	ESAT-6	CFP-10		EAST-6	CFP-10
<i>M tuberculosis</i>	+	+	<i>M abscessus</i>	-	-
			<i>M avium</i>	-	-
			<i>M branderi</i>	-	-
			<i>M celatum</i>	-	-
			<i>M chelonae</i>	-	-
			<i>M fortuitum</i>	-	-
			<i>M gordonae</i>	-	-
			<i>M intracellulare</i>	-	-
			<i>M kansasii</i>	+	+
			<i>M malmoense</i>	-	-
			<i>M marinum</i>	+	+
			<i>M genavense</i>	-	-
			<i>M scrofulaceum</i>	-	-
			<i>M smegmatis</i>	-	-
			<i>M szulgai</i>	+	+
			<i>M terrae</i>	-	-
			<i>M vaccae</i>	-	-
			<i>M xenopi</i>	-	-
Ceppi BCG					
gothenburg	-	-			
moreau	-	-			
tice	-	-			
tokyo	-	-			
danish	-	-			
glaxo	-	-			
montreal	-	-			
pasteur	-	-			

# Come dobbiamo interpretare un risultato IGRA negativo?

- **Infezione tubercolare improbabile** ma non escludibile specialmente se:
    - Paziente con segni e sintomi di Tb attiva
    - Paziente con antica infezione ad elevato rischio di sviluppare TB attiva
  - **Dati di sensibilità** (TB confermati da colturale positivo)
    - T-Spot.TB= 90%
    - QFT-IT= 83%
    - TST= 89%
- Mazurek et al., MMWR 2010;59:1-25
- I test IGRA sono **scarsamente sensibili** nella rilevazione di LTBI **dopo recente esposizione. Periodo finestra 4-7 settimane.**
    - Si raccomanda di ripetere il test almeno dopo 8-10 settimane se il primo risultato è negativo

# Come dobbiamo interpretare un risultato IGRA positivo?

- **Infezione tubercolare probabile**
- I test IGRA non distinguono LTBI da TB attiva
- Dati di specificità:
  - T-Spot-TB=88%
  - QFT-IT= 99%
  - TST= 85%

Mazurek et al., MMWR 2010;59:1-25

**La diagnosi di TB è microbiologica**

## E' utile inserire nel referto i dati IGRAs quantitativi?

- "...non hanno mostrato valore prognostico..." L'aumento non si associa a progressione verso la malattia.
- Non devono essere utilizzati per monitorare la risposta al trattamento antitubercolare né per TB né per LTBI
- «...un risultato quantitativo può essere utile per valutare la probabilità di reversione o conversione quando il valore di IFN- $\gamma$  è vicino al cut-off»
- In test seriali permette di valutare la variabilità individuale

# Test IGRAs Reversioni e conversioni

## Quale significato?

Sia **TST** che i test **IGRA** si comportano in **modo dinamico nel tempo** con possibili conversioni e reversioni

### **Reversioni POS → NEG**

- Potrebbero riflettere la scomparsa dell'infezione
- Potrebbero essere dovute a «oscillazioni» biologiche
- Sono frequenti nei soggetti con positività vicina al cut-off e in quelli TST-negativi/IGRA positivi
- Variazioni nelle procedure di laboratorio (es manipolazione del campione, lavaggi durante il test ELISA ecc... )

### **Conversioni NEG → POS**

- La maggior parte è dovuta a variazioni minori non specifiche intorno al cut-off
- Un cut-off più alto, più stringente per la conversione potrebbe evitare di interpretare variazioni minori come conversioni

## Risultati oscillanti o borderline difficoltà nell'interpretazione

- Stabilita una «zona grigia» per T-Spot.Tb (5-7 spot)
- E' necessaria una «zona grigia» per QFT-t, ma di quale ampiezza?
  - 0,35 - 0,69 IU/mL (*Pai et al; Marder et al*)
  - 0,25 - 0,45 IU/mL (*Graviss et al*)
  - 0,20 - 0,70 IU/ML (*Metcalfe et al*)

**NEG <0,20 <grey zone <0,70 <POS**

# Come interpretare un risultato IGRA indeterminato?

- Il test **non è in grado di fornire informazioni** sulla presenza di una infezione tubercolare.
- **Motivazioni:**
  - Immunosoppressione
  - Pazienti con età estreme (es età <5 anni)
  - Fattori tecnici (errato prelievo, conservazione o incubazione)
    - Target: **risultati indeterminati  $\leq$  5%**
- **Opzioni:**
  - Ripetere il test per escludere errori di laboratorio utilizzando un nuovo prelievo
  - Se il risultato è di nuovo indeterminato, escludere anergia
  - Se il paziente è immunocompromesso, è raccomandato T-Spot.TB

## **Controindicazioni all'impiego di IGRA per la determinazione dell'infezione tubercolare (Linee – Guida CDC 2005)**

- **Persone con sospetta TBC attiva:** in queste condizioni è documentato un deficit di rilascio di interferon  $\gamma$  in rapporto alla severità della malattia e alla durata della terapia;
- **Screening in bambini di età inferiore a 17 anni,** donne in gravidanza, pazienti con infezione da HIV, condizioni ad elevato rischio di progressione da TBC latente a forma attiva;
- **Screening iniziale di TBC latente dopo esposizione documentata;**
- **Diagnosi di malattia da m. avium complex**

# Fattori che possono influenzare l'esito dei test IGRAs

❑ **Pre-analitici**: tempo intercorso prima dell'incubazione del campione, durata dell'incubazione etc.

*Doberne D et al J Clin Microbiol 2011; 49:3061*

❑ **Variabilità intra-laboratorio**: uno studio su 1086 test su 543 individui nello stesso giorno ha dimostrato una discordanza nel secondo test pari a 8%

*Metcalf JZ et al. Am J Resp Crit Care Med 2013; 187:206*

❑ **Variabilità tra laboratori**: discordanza tra test eseguiti sullo stesso campione, lo stesso giorno in laboratori diversi

*Withword WC et al. PLoS One 2012; 7 e 43790*

❑ **Variabilità individuale**: in uno studio su 48 operatori sanitari sottoposti mensilmente a test IGRA per un anno conversioni e reversioni sono state osservate nel 52 % dei partecipanti

*Park JS et al. Chest 2012*

# Come dobbiamo interpretare un risultato IGRA negativo?

- **Infezione tubercolare improbabile** ma non escludibile specialmente se:
    - Paziente con segni e sintomi di Tb attiva
    - Paziente con antica infezione ad elevato rischio di sviluppare TB attiva
  - **Dati di sensibilità** (TB confermati da colturale positivo)
    - T-Spot.TB= 90%
    - QFT-IT= 83%
    - TST= 89%
- Mazurek et al., MMWR 2010;59:1-25
- I test IGRA sono **scarsamente sensibili** nella rilevazione di LTBI **dopo recente esposizione. Periodo finestra 4-7 settimane.**
    - Si raccomanda di ripetere il test almeno dopo 8-10 settimane se il primo risultato è negativo

# Come dobbiamo interpretare un risultato IGRA positivo?

- **Infezione tubercolare probabile**
- I test IGRA non distinguono LTBI da TB attiva
- Dati di specificità:
  - T-Spot-TB=88%
  - QFT-IT= 99%
  - TST= 85%

Mazurek et al., MMWR 2010;59:1-25

**La diagnosi di TB è microbiologica**

## E' utile inserire nel referto i dati IGRAs quantitativi?

- "...non hanno mostrato valore prognostico..." L'aumento non si associa a progressione verso la malattia.
- Non devono essere utilizzati per monitorare la risposta al trattamento antitubercolare né per TB né per LTBI
- «...un risultato quantitativo può essere utile per valutare la probabilità di reversione o conversione quando il valore di IFN- $\gamma$  è vicino al cut-off»
- In test seriali permette di valutare la variabilità individuale

# Test IGRAs Reversioni e conversioni

## Quale significato?

Sia **TST** che i test **IGRA** si comportano in **modo dinamico nel tempo** con possibili conversioni e reversioni

### **Reversioni POS → NEG**

- Potrebbero riflettere la scomparsa dell'infezione
- Potrebbero essere dovute a «oscillazioni» biologiche
- Sono frequenti nei soggetti con positività vicina al cut-off e in quelli TST-negativi/IGRA positivi
- Variazioni nelle procedure di laboratorio (es manipolazione del campione, lavaggi durante il test ELISA ecc... )

### **Conversioni NEG → POS**

- La maggior parte è dovuta a variazioni minori non specifiche intorno al cut-off
- Un cut-off più alto, più stringente per la conversione potrebbe evitare di interpretare variazioni minori come conversioni

## Risultati oscillanti o borderline difficoltà nell'interpretazione

- Stabilita una «zona grigia» per T-Spot.Tb (5-7 spot)
- E' necessaria una «zona grigia» per QFT-t, ma di quale ampiezza?
  - 0,35 - 0,69 IU/mL (*Pai et al; Marder et al*)
  - 0,25 - 0,45 IU/mL (*Graviss et al*)
  - 0,20 - 0,70 IU/ML (*Metcalfe et al*)

**NEG <0,20 <grey zone <0,70 <POS**

# Come interpretare un risultato IGRA indeterminato?

- Il test **non è in grado di fornire informazioni** sulla presenza di una infezione tubercolare.
- **Motivazioni:**
  - Immunosoppressione
  - Pazienti con età estreme (es età <5 anni)
  - Fattori tecnici (errato prelievo, conservazione o incubazione)
    - Target: **risultati indeterminati  $\leq$  5%**
- **Opzioni:**
  - Ripetere il test per escludere errori di laboratorio utilizzando un nuovo prelievo
  - Se il risultato è di nuovo indeterminato, escludere anergia
  - Se il paziente è immunocompromesso, è raccomandato T-Spot.TB

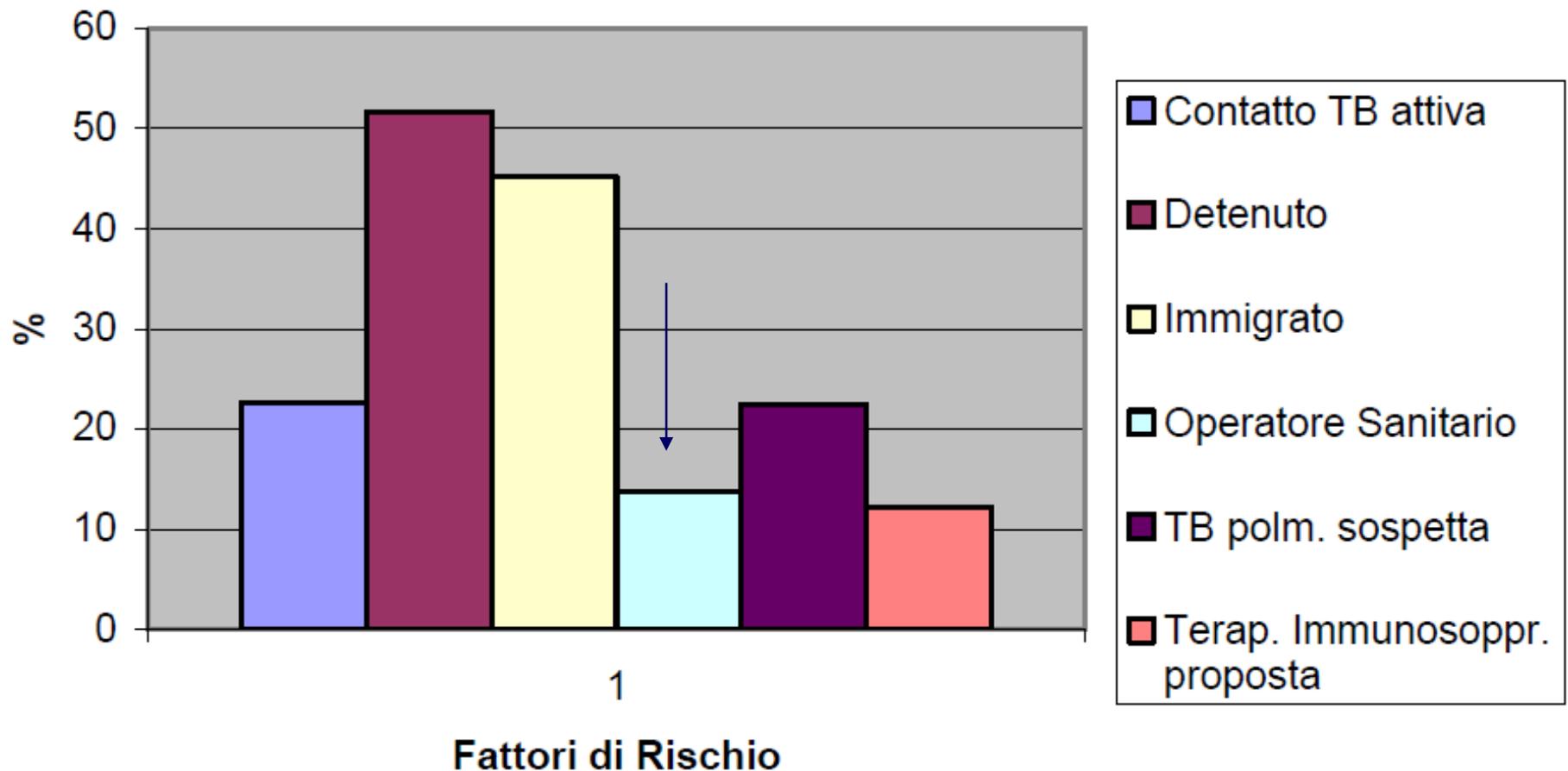
# Infezione tubercolare latente in Operatori Sanitari

- Decreto legislativo
- Definizione
- Indicazioni alla valutazione
- Patogenesi
- Epidemiologia generale e locale
- Modalità di rilevazione
- **Prevalenza/incidenza ITL**
- Chemiopprofilassi

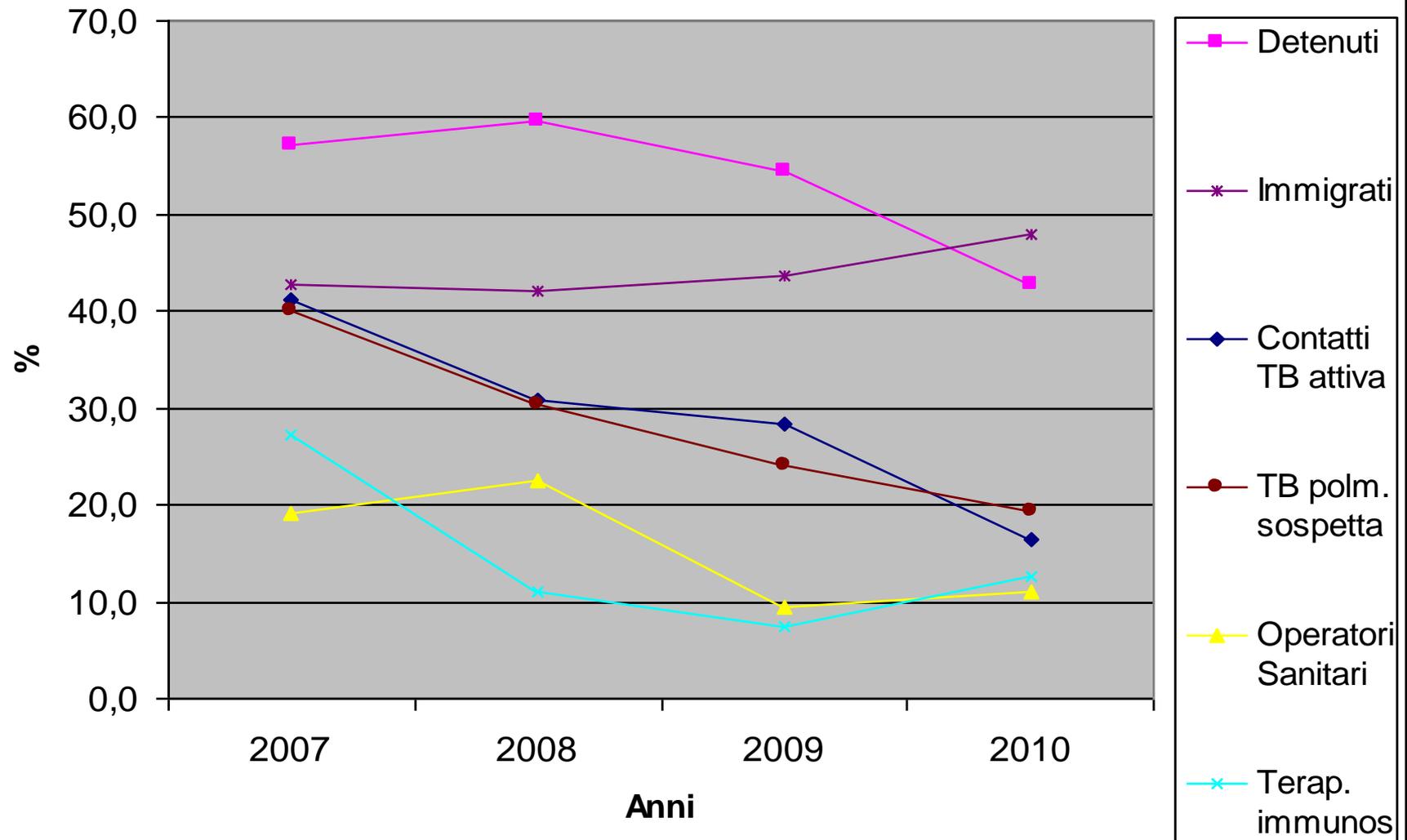
# ITL in Operatori Sanitari Ferrara 2007 – 2010 il test svela 4,1% rispetto Mantoux

<b>Operatori sanitari</b>	<b>297</b>	<b>100%</b>
M- IGRA+	40	13,4
M+ IGRA-	127	42,8
M-IGRA+	7	<b>2,4</b>
M+ IGRA+	29	9,8
M n.d. IGRA-	89	29,9
M n.d. IGRA+	5	<b>1,7</b>

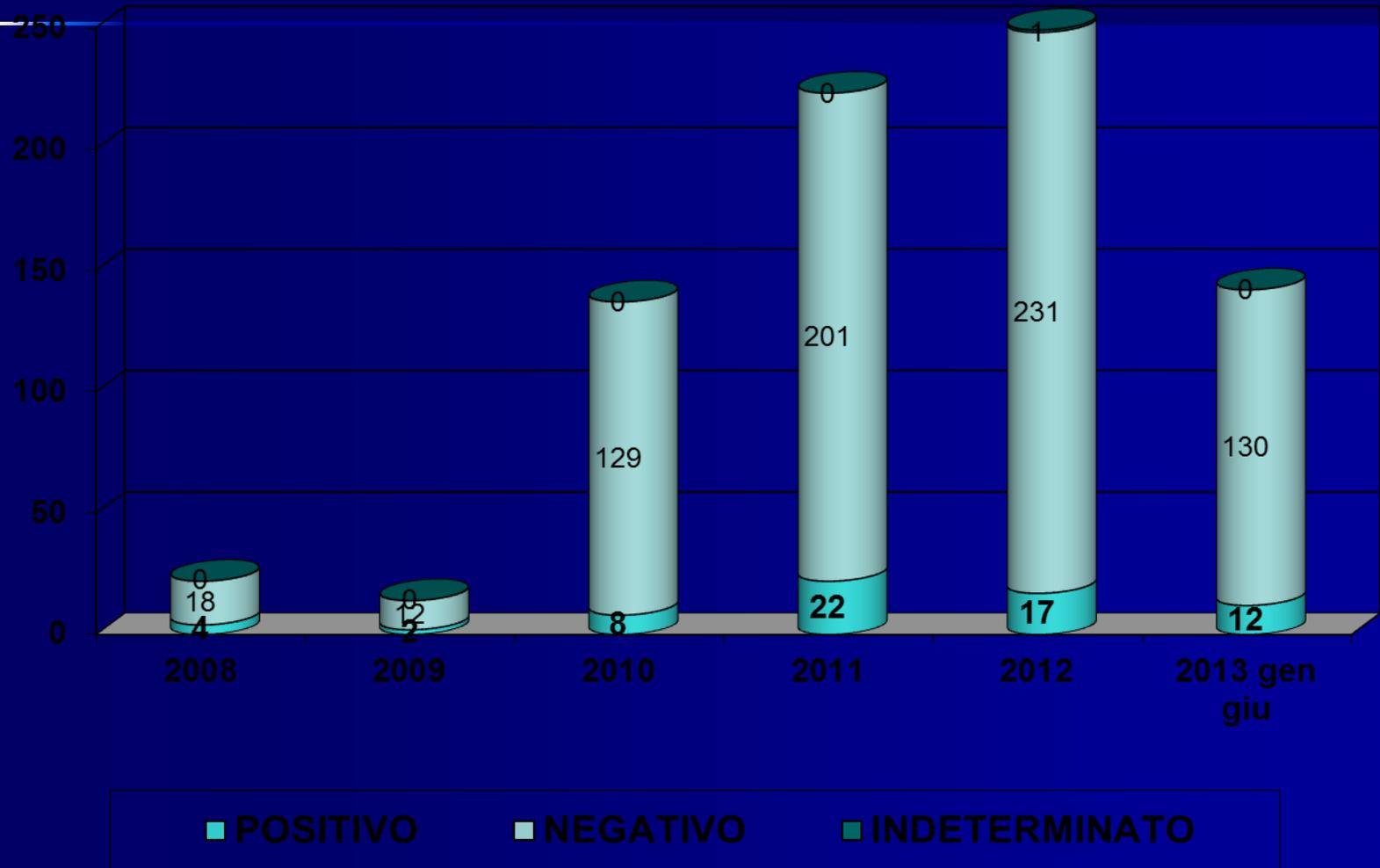
# Prevalenza dell'Infezione Tuberculare Latente nelle diverse categorie.



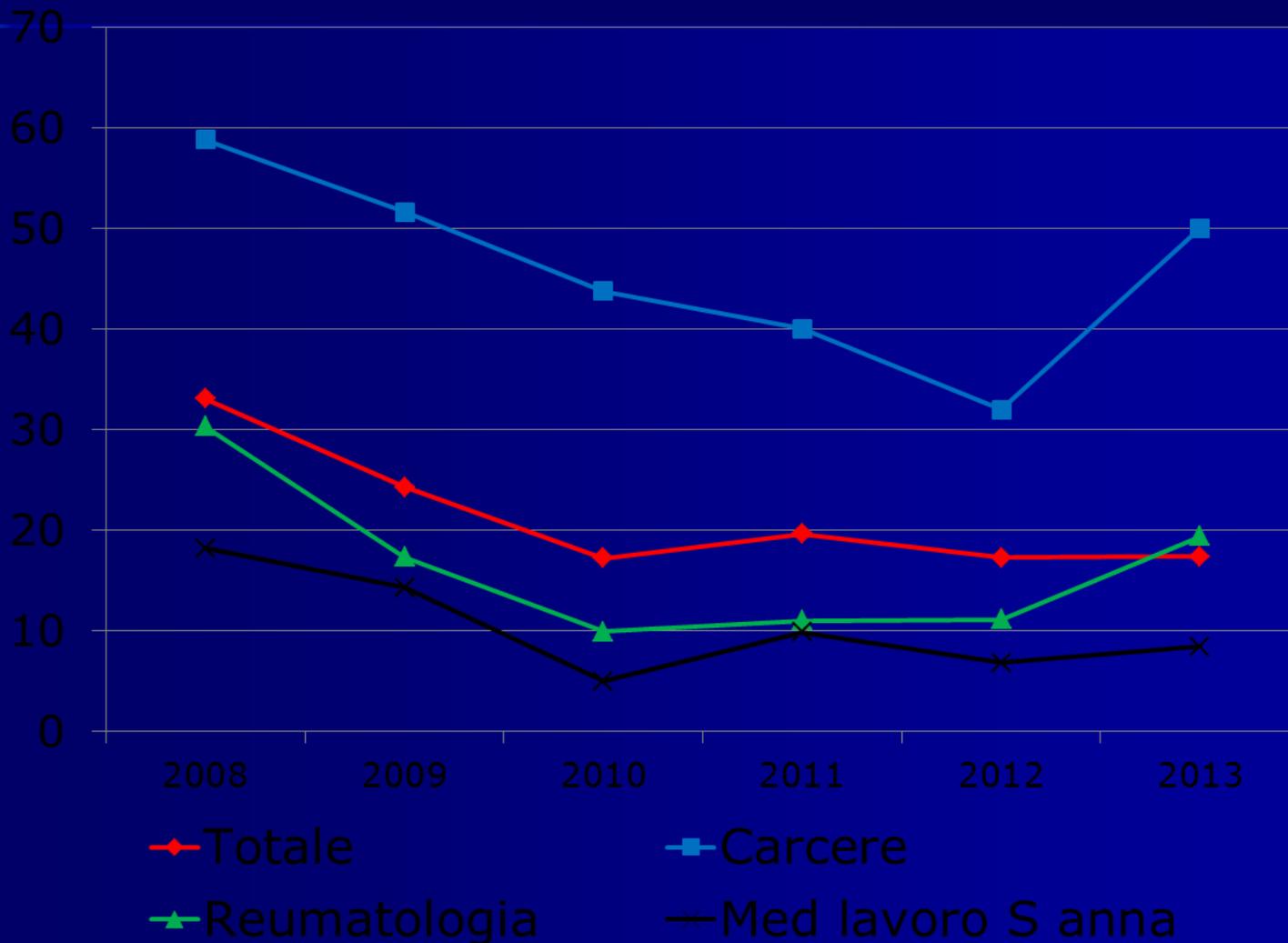
# Incidenza dell'Infezione Tuberculare Latente.



# Infezione tubercolare latente in Operatori Sanitari



# ITL nei diversi gruppi a rischio



# Provincia di Ferrara - Screening IGRA

## Periodo Gennaio 2017 - Marzo 2018

 **2847**

**POSITIVI**

**INDETERMINATI**

**NEGATIVI**

**460**

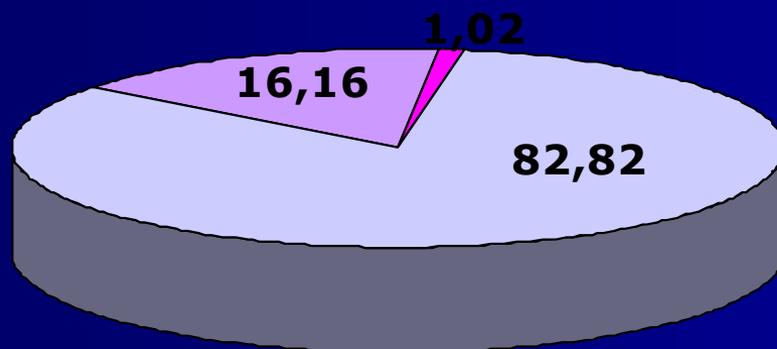
**29**

**2358**

**1,02%**

**82,82%**

**16,16%**



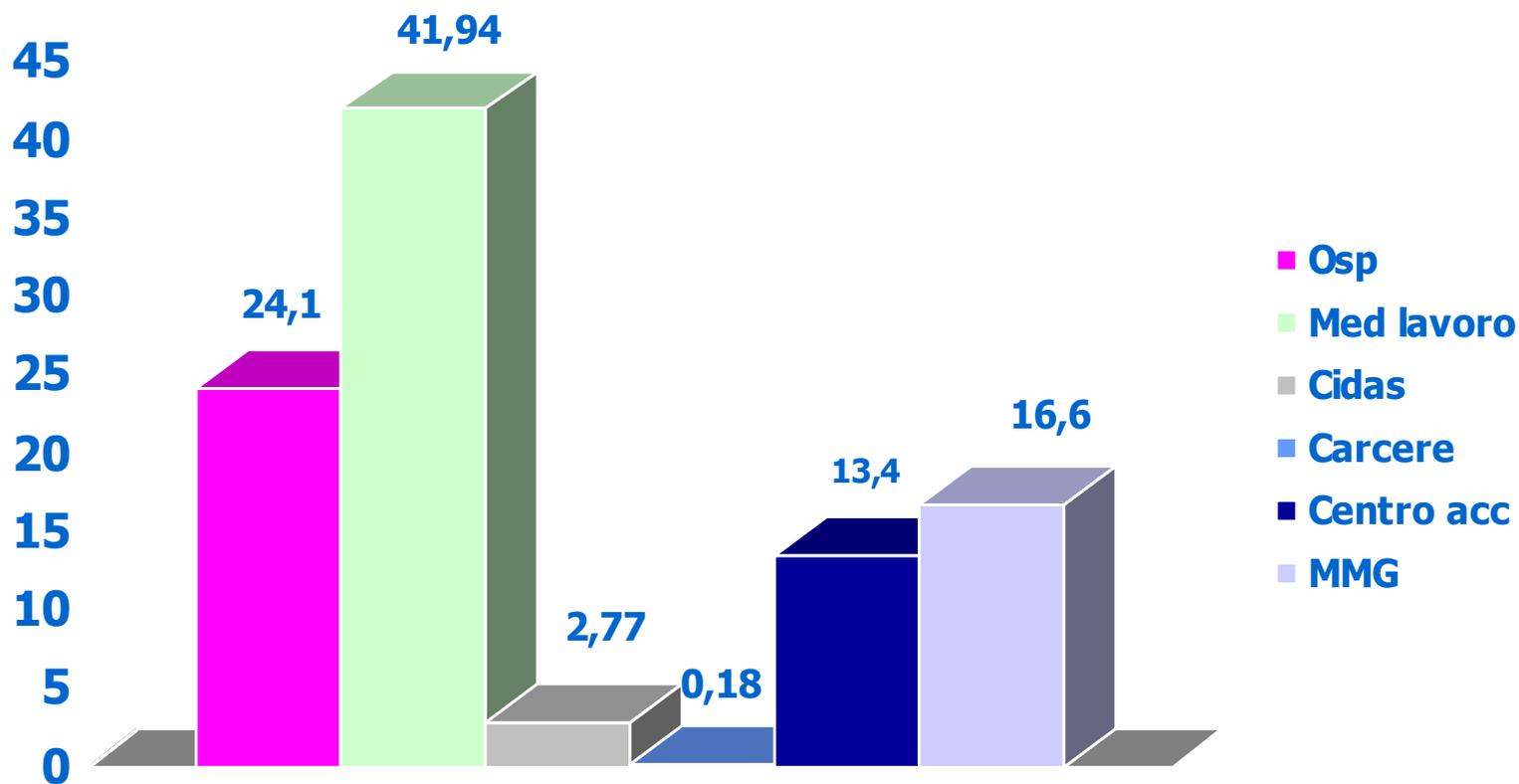
□ % negativi   □ %positivi   □ indeter.%

# Gruppi a rischio

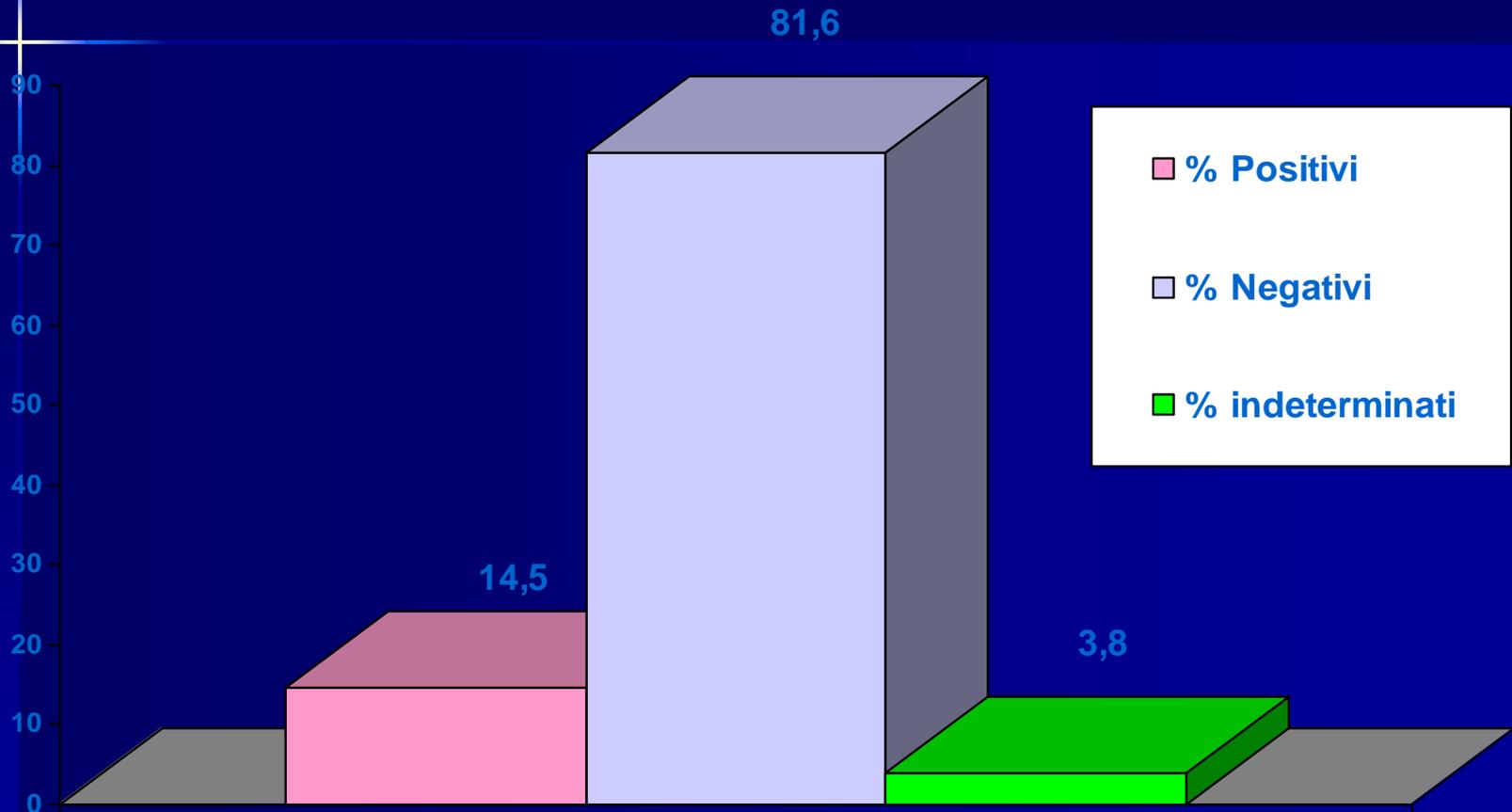
Appartenenza	N.	% sul totale
<i>Pazienti ricoverati</i>	<b>687</b>	<b>24,13</b>
<i>Operatori Sanitari</i>	<b>1194</b>	<b>41,94</b>
<i>Addetti al trasporto Sanitario Convenzionato</i>	<b>79</b>	<b>2,77</b>
<i>Detenuti</i>	<b>5</b>	<b>0,18</b>
<i>Centro di accoglienza</i>	<b>381</b>	<b>13,39</b>
<i>Pazienti Ambulatoriali</i>	<b>501</b>	<b>17,6</b>
<i>Totale</i>	<b>2847</b>	<b>100</b>



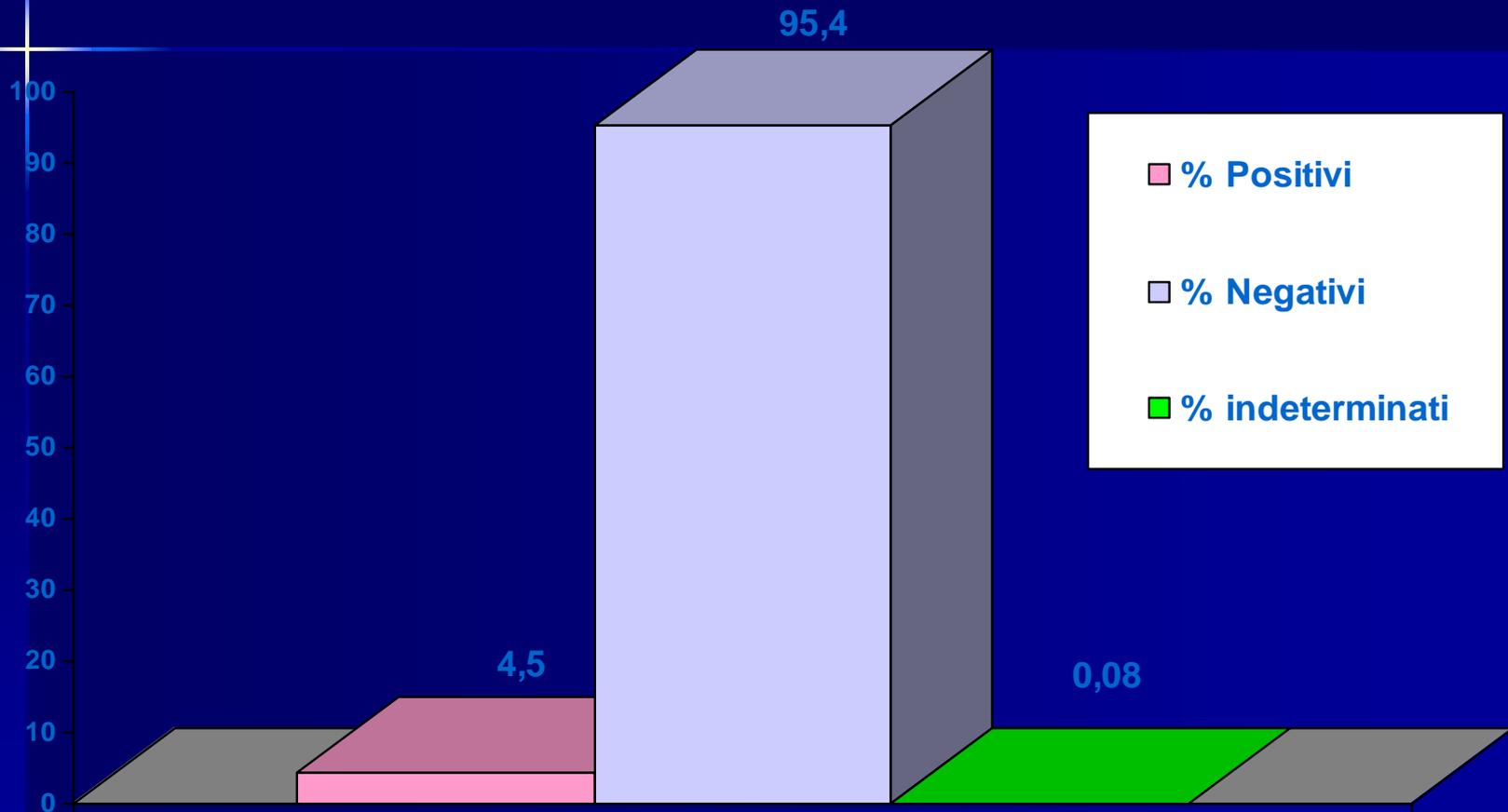
# % di richieste sul totale per tipo di richiedente



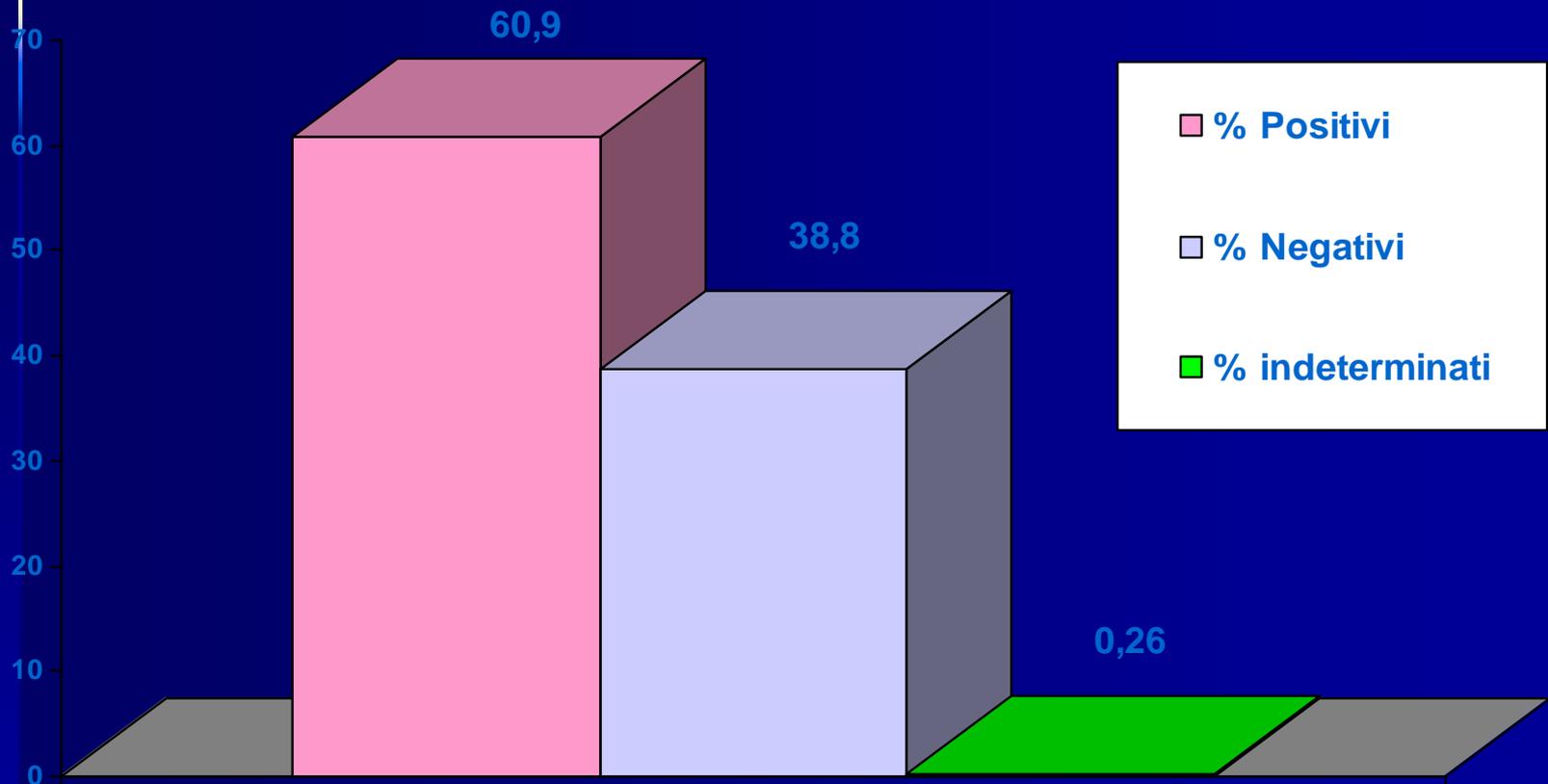
# Pazienti ricoverati



# Operatori Sanitari



# Centri di accoglienza





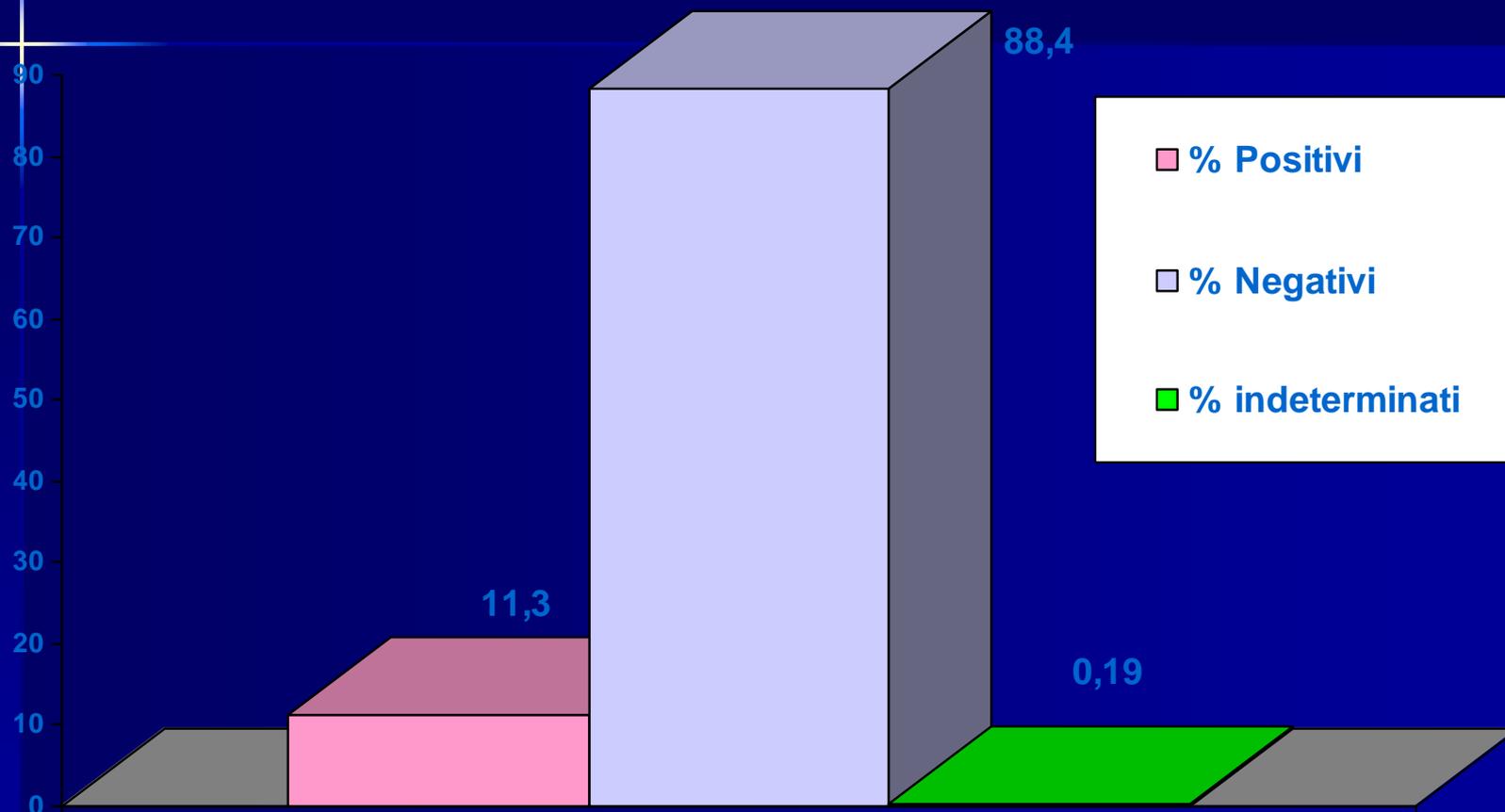
## CLUSTERS DI TUBERCOLOSI POLMONARE IN DUE CENTRI DI ACCOGLIENZA

Libanore M, Rossi MR, Biccocchi R, Borroni E, Cova M, Mantovani R, Lodi M

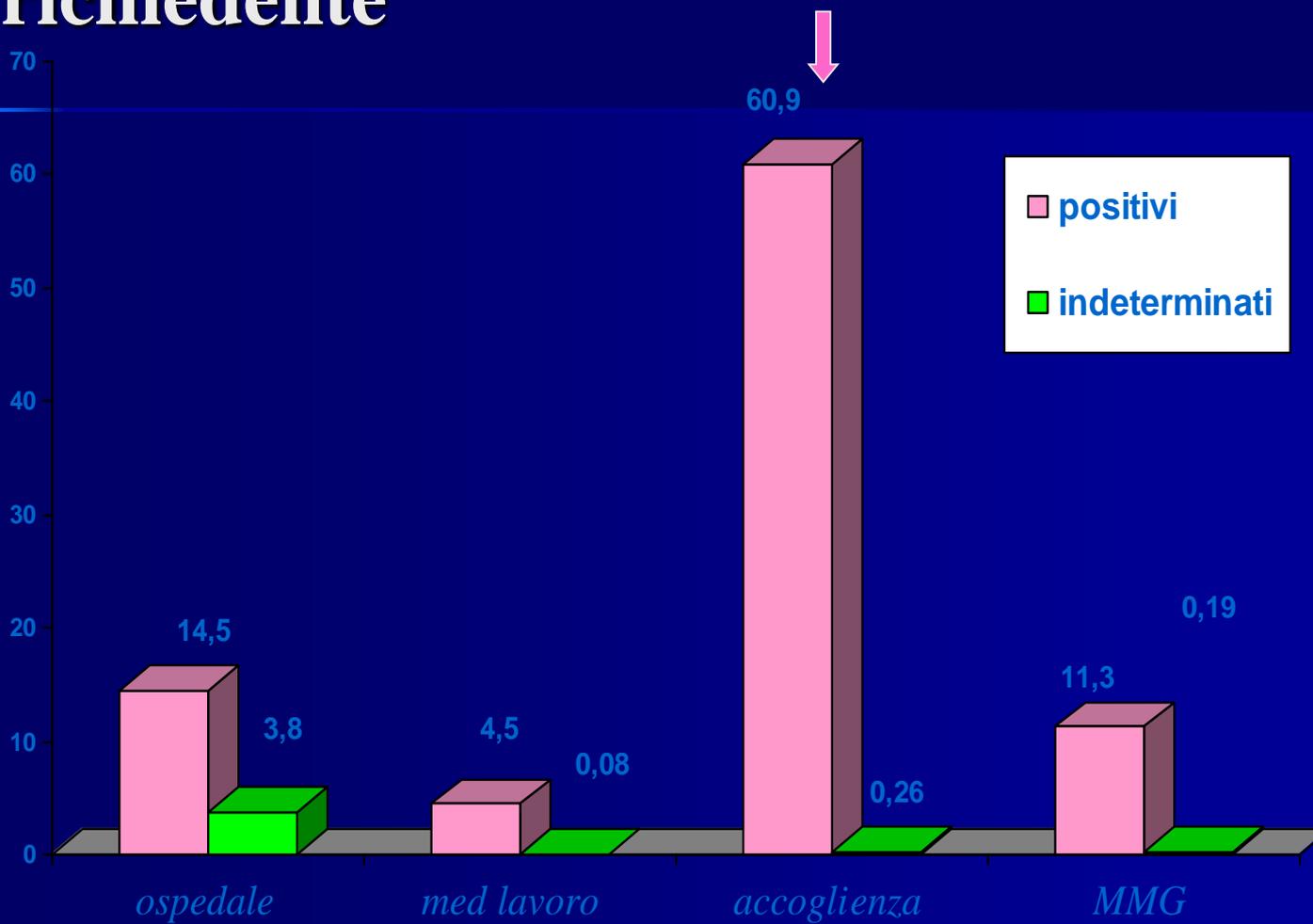
Commissione interaziendale per la sorveglianza e il controllo della Tubercolosi. AOU e AUSL Ferrara



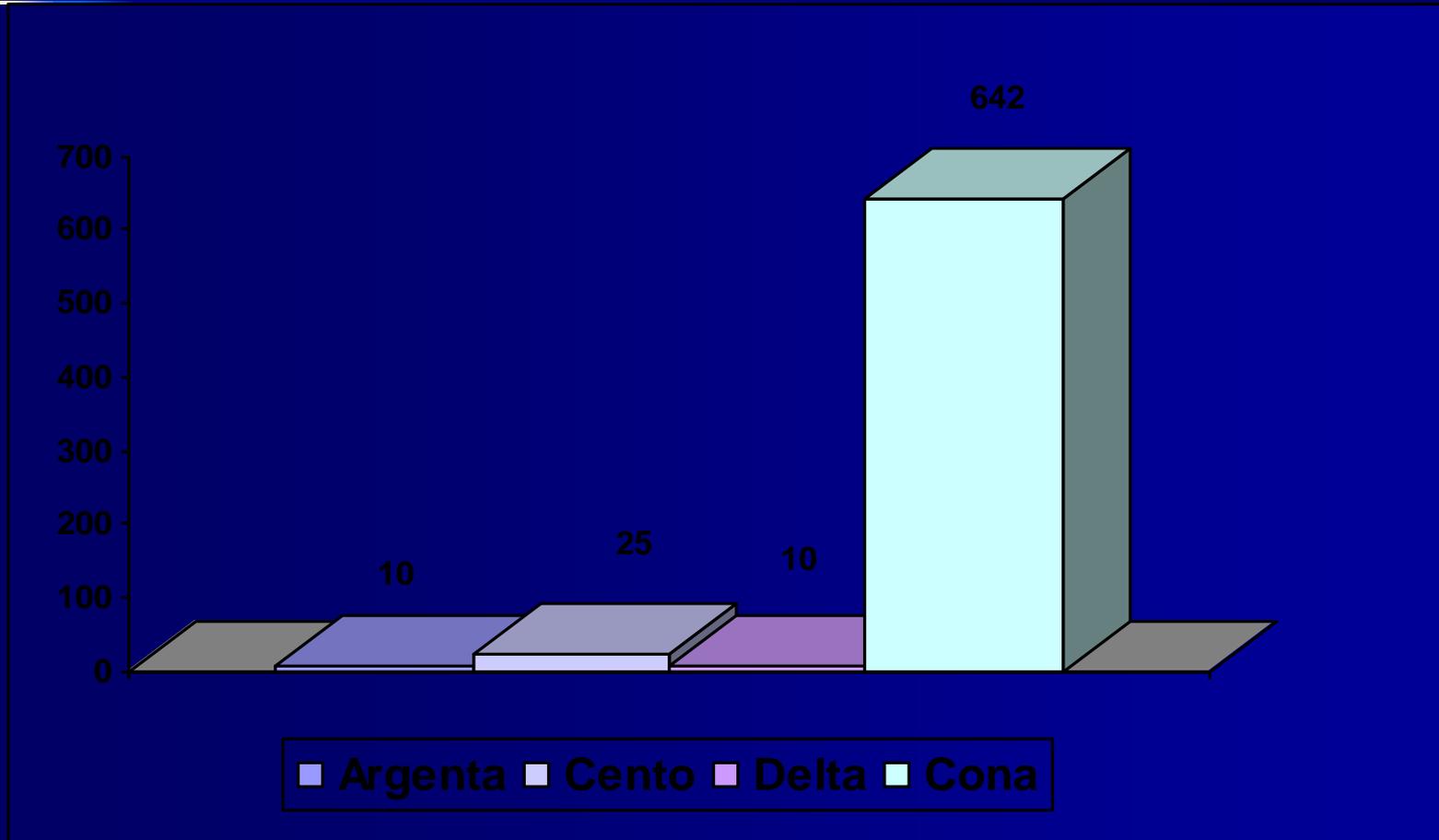
# Pazienti ambulatoriali



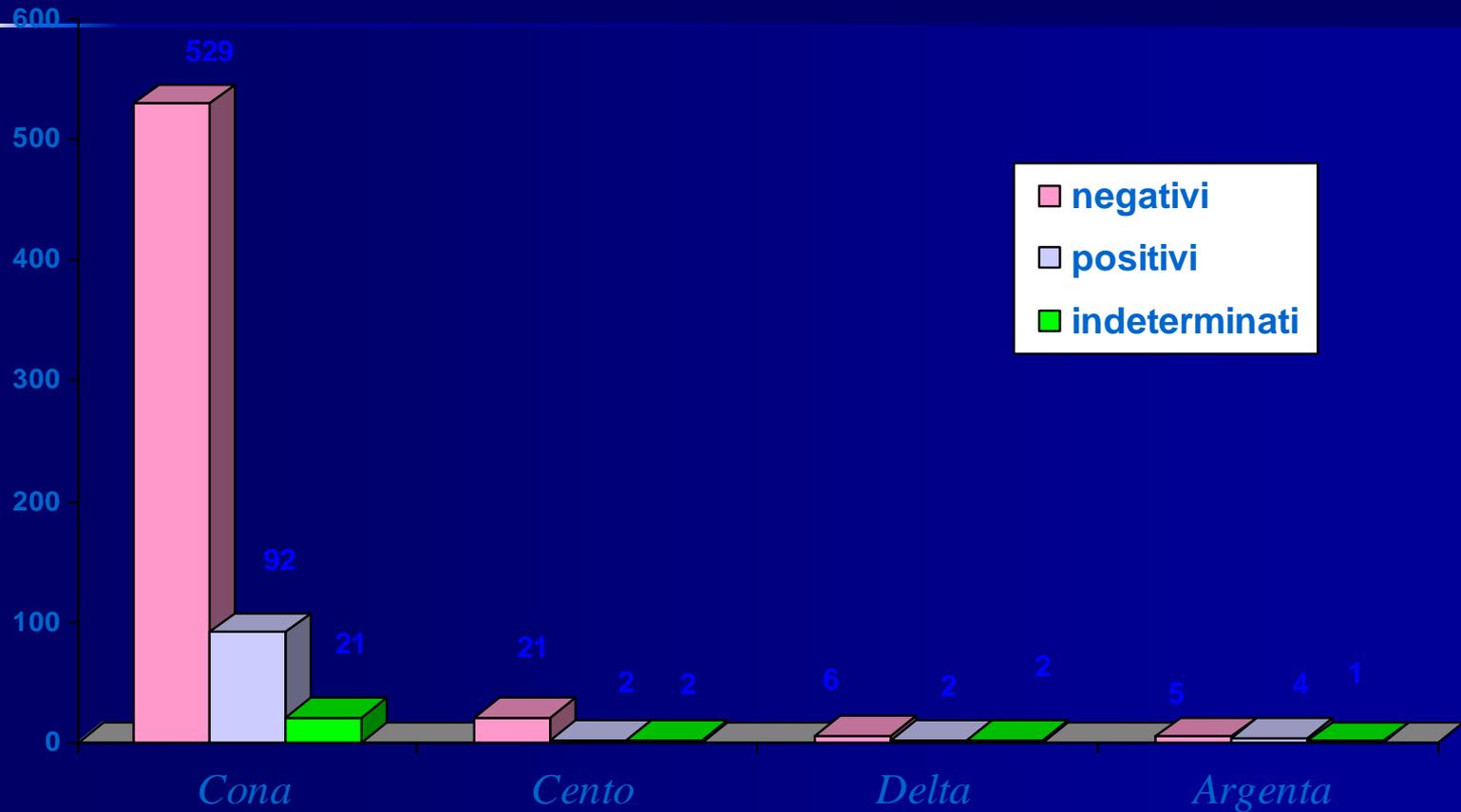
# % di positivi e indeterminati per richiedente



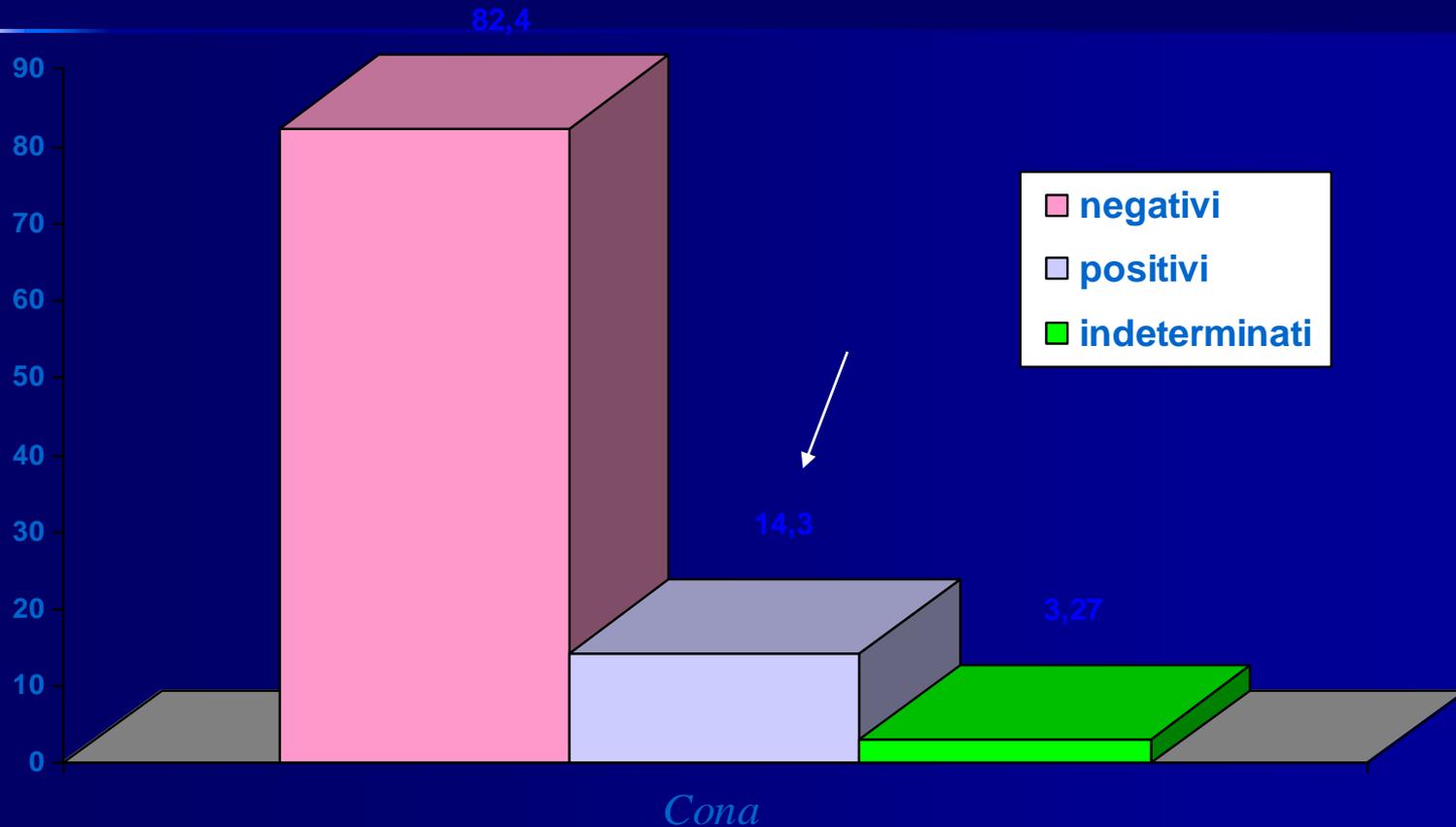
# Presidi Ospedalieri di provenienza dei pazienti ricoverati



# Negativi, positivi e indeterminati per ospedale



# Tasso di positività in pazienti ricoverati Polo Ospedaliero Cona



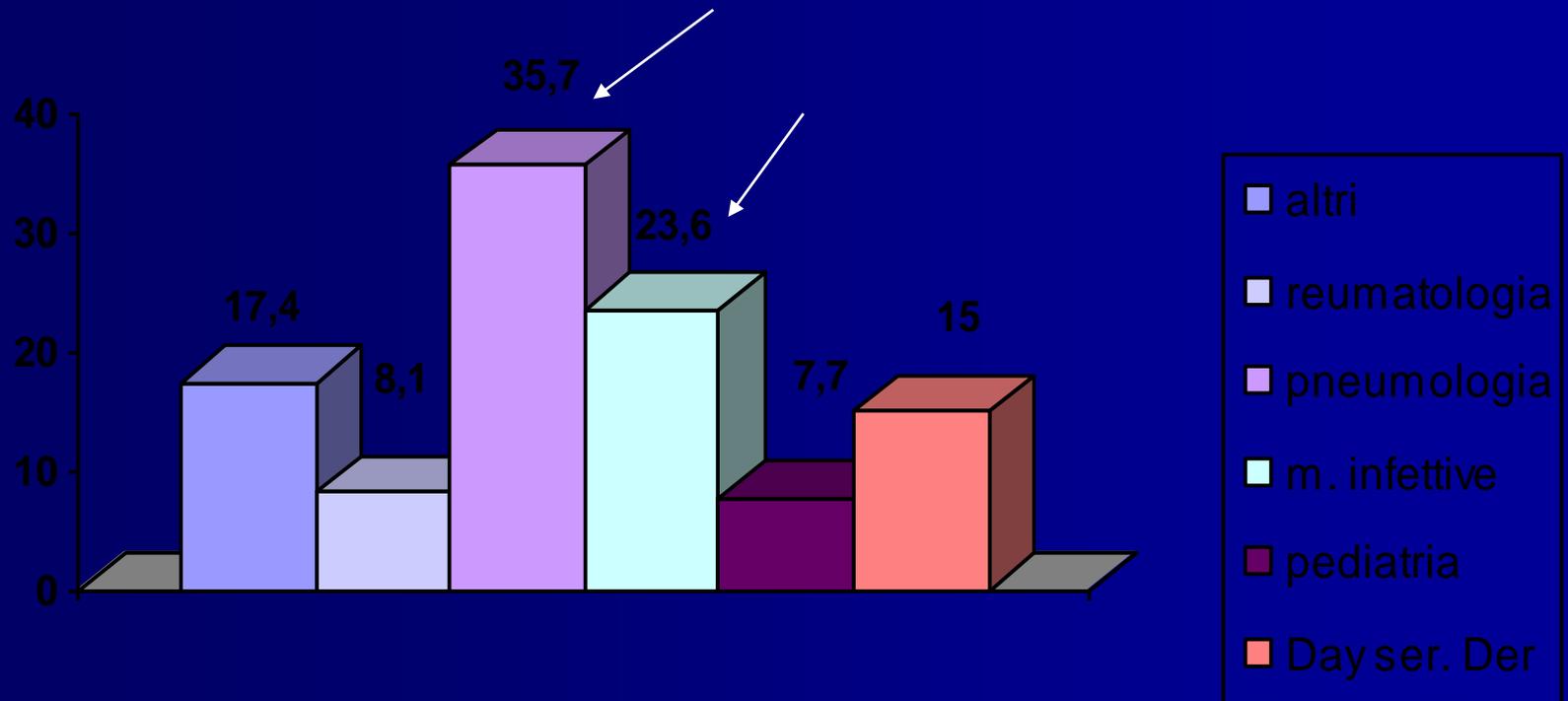
# Polo Ospedaliero di Cona

## Richiedenti

Reparto	N.	% sul totale
<i>Malattie infettive</i>	<b>38</b>	<b>5,9</b>
<i>Pneumologia</i>	<b>28</b>	<b>4,4</b>
<i>Pediatria</i>	<b>39</b>	<b>6,1</b>
<i>Reumatologia</i>	<b>245</b>	<b>38,2</b>
<i>Day Service</i> <i>Dermatologia</i>	<b>40</b>	<b>6,2</b>
<i>Altri</i>	<b>252</b>	<b>39,2</b>
<i>Totale</i>	<b>642</b>	<b>100</b>

# Tasso di positività per Reparto di provenienza

## Polo Ospedaliero di Cona

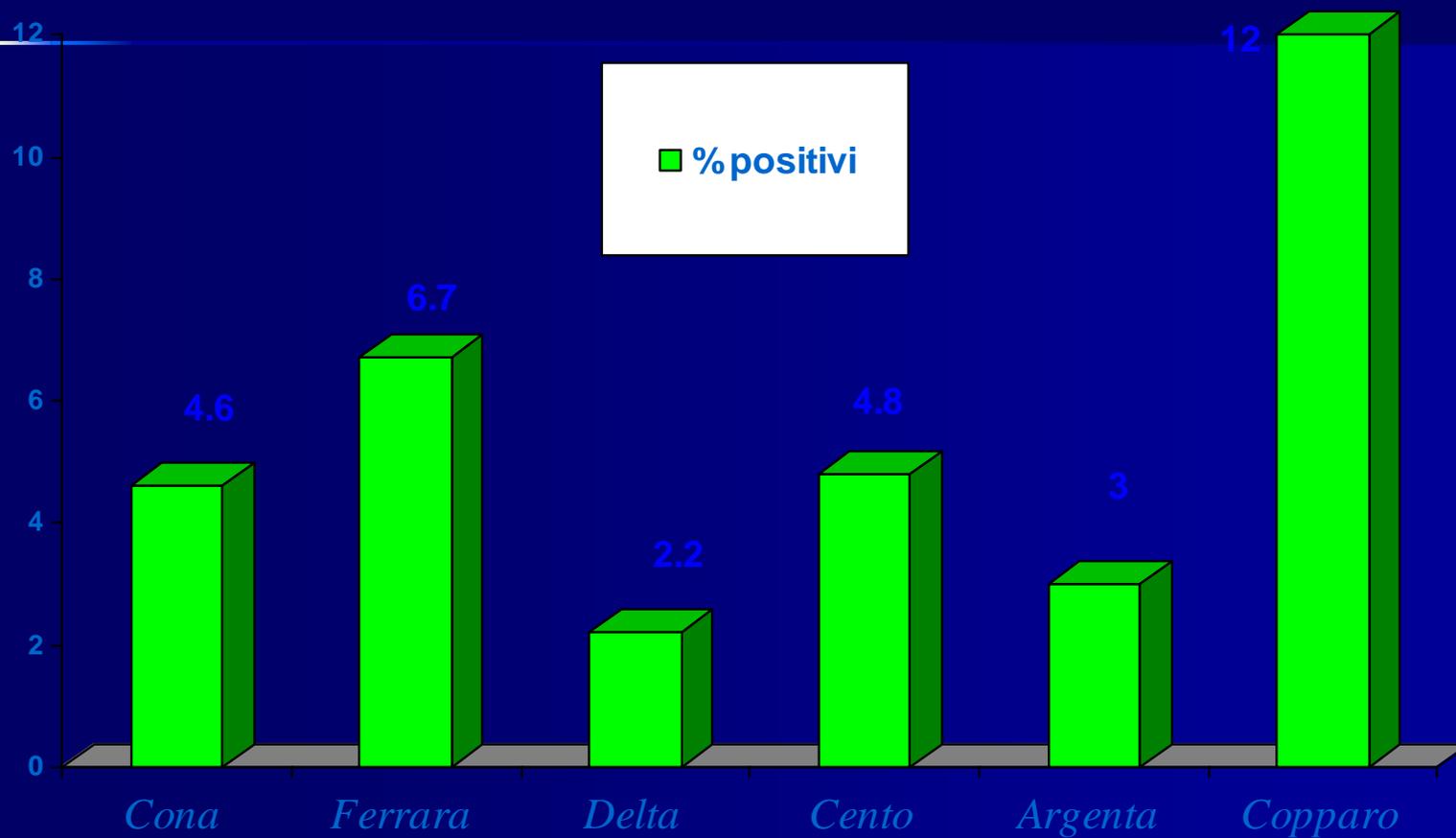


# Screening degli Operatori Sanitari in base alla sede di lavoro

CDC	N.	% sul totale
<i>Ospedale di Cona</i>	<b>636</b>	<b>53,3</b>
<i>USL Ferrara</i>	<b>119</b>	<b>10</b>
<i>Ospedale Argenta / USL Portomaggiore</i>	<b>66</b>	<b>5,5</b>
<i>Ospedale Cento / USL Bondeno</i>	<b>166</b>	<b>13,9</b>
<i>USL Copparo</i>	<b>25</b>	<b>2,1</b>
<i>Ospedale Lagosanto</i>	<b>182</b>	<b>15,2</b>
<b><i>Totale</i></b>	<b>1194</b>	<b>100</b>

# Tasso di positività in base alla provenienza degli operatori sanitari

**Presidio Pneumotisiologico > maggior rischio**



# ITL in Operatori Sanitari

Studio De Paris (dati preliminari)

- 102 Operatori Sanitari

52 Infermieri

27 Medici

9 OSS

7 Tecnici Laboratorio

5 Ostetriche

2 Altri

# ITL in Operatori Sanitari

Studio De Paris (dati preliminari)

Dati analizzati

- Età, sesso, ruolo professionale, inizio attività sanitaria, reparti frequentati e durata, familiarità per TBC, anamnesi positiva per TBC, esposizione recente a caso TBC, Mantoux, vaccinazione BCG, data BCG, IGRA con titolo, Rx torace, chemioprolifassi anti-TBC

# ITL in Operatori Sanitari

Studio De Paris (dati preliminari)

- Positivi  $16/102 = 15,7\%$
- 3 titolo  $> 3$
- Positività incrementa con l' aumentare degli anni di lavoro nei reparti a rischio
- Pneumologia  $8/16$  (50%)
- Malattie Infettive  $4/16$  (25%)
- Altri  $4/16$  (25%)

# Conclusioni

Il tasso di ITL negli operatori sanitari è limitato ma non va sottovalutato, in quanto possibile serbatoio di soggetti infettati, che rappresentano la fonte primaria per il potenziale sviluppo di nuovi casi di TB attiva nel futuro;

Gli operatori sanitari a maggior rischio risultano quelli che svolgono tale funzione presso i centri di accoglienza per immigrati da aree ad elevata endemia;

Un adeguato screening e trattamento s'impone per evitare la slatentizzazione di forme che potrebbero rivelarsi particolarmente severe;

# Ringraziamenti

- **Roberto Biccocchi, Mario Pantaleoni, Silvia Carradori, Daniela Segala, Laura Sighinolfi : U.O.C. Malattie Infettive A.O.U. Ferrara;**
- **Carmellina Carillo : Sezione Microbiologia Clinica A.O.U. Ferrara;**
- **Paola De Paris : Servizio Medicina del Lavoro A.O.U. Ferrara;**
- **Marco Lodi, Roberto Mantovani , Federico Mazzoni: Servizio di Pneumotisiologia Azienda USL Ferrara;**
- **Francesca Berveglieri, Francesco De Giorgi Facoltà Medicina e Chirurgia Univ. di Ferrara**